

Katarina Šćekić

**Interakcije lijekova sa sastavnicama
funkcionalne hrane: probiotici, resveratrol i
organosumporni spojevi**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi svojim prisustvom uljepšali vrijeme provedeno na fakultetu.

I na kraju, posebno želim zahvaliti svojoj obitelji – roditeljima Kseniji i Draganu, braći Sandru i Bepu, i suprugu Ognjenu na strpljenju i moralnoj podršci koju su mi uvijek pružali, bilo da se radilo o sretnim ili teškim trenucima.

1	UVOD.....	1
1.1	Definicija pojma „funkcionalna hrana“	2
1.2	Vrste funkcionalne hrane	4
1.2.1	Nemodificirana i neprerađena hrana	4
1.2.2	Obogaćeni proizvodi	5
1.2.3	Proizvodi obogaćeni nutrijentima koji se prirodno ne nalaze u hrani	5
1.2.4	Izmijenjeni proizvodi	5
1.2.5	Poboljšani proizvodi	5
1.3	Podjela nutraceutika prema izvoru i mehanizmu djelovanja	6
1.4	Interakcije lijekova i hrane	11
1.4.1	Farmakokinetičke interakcije	11
1.4.2	Farmakodinamičke interakcije	14
1.5	Značajnost interakcija hrana-lijek	14
1.6	Probiotici	16
1.7	Resveratrol	19
1.8	Organosumporni spojevi	22
2	OBRAZLOŽENJE TEME	25
3	MATERIJALI I METODE	27
4	REZULTATI I RASPRAVA	29
4.1	Interakcije lijekova i probiotika	30
4.1.1	Utjecaj crijevne mikrobiote na metabolizam lijekova	30
4.1.2	Interakcije jogurt-lijek	33
4.1.3	Animalna <i>in vivo</i> studija – Utjecaj probiotika na koncentraciju glukoze u krvi i sistemske apsorpcije gliklazida kod štakora oboljelih od dijabetesa	34
4.2	Interakcije lijekova s resveratrolom	37
4.2.1	Klinička studija – Utjecaj prethodne primjene resveratrola na aktivnost supstrata CYP2E1 klorzoksazona u zdravih dobrovoljaca	38
4.3	Interakcije organosumporni spojevi-lijek	42
4.3.1	Klinička studija - Utjecaj češnjaka kao dodatka prehrani na farmakokinetiku sakvinavira	45
5	ZAKLJUČAK	50
6	LITERATURA	52
7	SAŽETAK/ SUMMARY	58
8	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD	

1 UVOD

1.1 Definicija pojma „funkcionalna hrana“

Pojam **funkcionalna hrana** prvi put se počeo koristiti u Japanu 1980-ih godina i označavao je prehrambene proizvode obogaćene nutrijentima koji imaju korisna fiziološka djelovanja. Funkcionalna hrana je primarno definirana kao bilo koja hrana ili sastojak koji ima pozitivan učinak na zdravlje pojedinca, fizičke performanse ili stanje uma, pored njezine nutritivne vrijednosti. (Hardy, 2000) Iako je sam pojam kasnije redefiniran više puta od različitih autora, do sada nema sveopće prihvaćene definicije ove hrane. (Alzamora i sur., 2005) U nastavku je predstavljen pregled najznačajnijih definicija i srodnih pojmova.

U Japanu je tamošnja Agencija za lijekove naknadno definirala tri konkretna uvjeta koja funkcionalna hrana mora ispunjavati: 1) mora se raditi o obliku koji se izvorno javlja u prirodi (dakle, ne u obliku bilo kakve farmaceutske formulacije); 2) može se konzumirati kao dio redovite, svakodnevne prehrane; 3) mora pospješiti ili regulirati specifične biološke procese ili mehanizme za prevenciju ili kontrolu određenih bolesti. (Hardy, 2000)

U konsenzusnom dokumentu sastavljenom od strane FUFOS (The European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe) koristi se definicija: „Hrana se može smatrati funkcionalnom ukoliko je demonstrirano da pozitivno utječe na jednu ili više funkcija u organizmu, izvan njenih pripadajućih nutritivnih posljedica, na način da poboljšava zdravstveno stanje i dobrobit i/ili smanjuje rizik od bolesti. Funkcionalna hrana može biti prirodna hrana, hrana u koju je dodana komponenta, ili hrana iz koje je komponenta, u biotehnološkom smislu, uklonjena. Također to može biti hrana u kojoj je jedna ili više komponenti modificirano, ili hrana u kojoj je modificirana bioraspoloživost jedne ili više komponenti, ili kombinacija oboje. Funkcionalna hrana može biti funkcionalna za sve pojedince populacije ili samo za određeni dio populacije koji je definiran npr. genetskom predispozicijom ili starosti“. (Stein i Rodríguez-Cerezo, 2008)

Prema navodima američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) službene zakonske definicije nema, nego se upotreba funkcionalne hrane regulira putem američkog zakona „Federal Food, Drug, and Cosmetic Act“. The Nutrition Labeling and Education Act iz 1990. godine, odobrio je američkoj Agenciji za hranu i lijekove razvoj regulativa za upotrebu pri tvrdnjama vezanim uz zdravstvenu dobrobit hrane i dodataka prehrani, koji su često istaknuti na proizvodima ili u oglašavanju proizvoda. Funkcionalna hrana može biti regulirana kao konvencionalna hrana, dodatak prehrani, hrana za posebnu upotrebu, medicinska hrana, ili kao lijek. Nutritivne i

zdravstvene tvrdnje se koriste kako bi ukazale na dobrobit funkcionalne hrane. (<https://www.fda.gov/food/labelingnutrition/>)

Prema IFIC-u (International Food Information Council) funkcionalna hrana je hrana (ili komponente hrane) koje mogu osigurati veću zdravstvenu dobrobit od uobičajene prehrane. ILSI (The International Life Sciences Institute of North America) je definirala funkcionalnu hranu kao hranu koja zbog sadržaja fiziološki aktivnih komponenti osigurava zdravstvenu dobrobit veću od uobičajene prehrane. Ministarstvo zdravlja Kanade (Health Canada) funkcionalnu hranu definira kao hranu izgledom sličnu konvencionalnoj hrani, konzumiranu kao dio svakodnevne prehrane, sa dokazanim fiziološkim učincima, u smislu smanjenja rizika od kroničnih bolesti (uz ispunjavanje osnovnih nutritivnih funkcija). The Nutrition Business Journal klasificira funkcionalnu hranu kao obogaćenu hranu sa dodanim ili koncentriranim sastojcima do funkcionalnih razina, koja poboljšava zdravlje ili određene fiziološke performanse. (Wildman, 2007)

Vrlo srodan pojam, koji se često upotrebljava i kao sinonim za funkcionalnu hranu je nutraceutik. Pojam je skovan 1989. godine od riječi „nutricija“ i „farmaceutik“ od strane DeFelicea i Fondacije za inovaciju u medicini. (Wildman, 2007) Godine 1994. uvode definiciju nutraceutika – nutraceutici su svaka tvar koja je hrana ili dio hrane i pruža medicinske ili zdravstvene pogodnosti uključujući prevenciju ili liječenje bolesti. To su proizvodi koji se mogu naći u raznovrsnim oblicima bilo kao izolirani nutrijenti, dodaci prehrani, biljni proizvodi ili prirodne komponente biljaka i procesuirana hrana kao što su žitarice, juhe i pića. (Wildman, 2007)

Predložena je i stroža regulacija od strane FUFOSSE koja definira nutraceutike kao one prehrambene suplemente koji dostavljaju koncentriranu formu pretpostavljenog bioaktivnog agensa iz hrane, prezentiranog u neprehrambenom matriksu, koji ima svrhu poboljšanja zdravlja u količinama koje premašuju one dobivene iz normalne hrane. (Stein i Rodríguez-Cerezo, 2008)

The Nutrition Business Journal pojam nutraceutik definirao je kao sve što je konzumirano primarno i prvenstveno u zdravstvene svrhe. Prema tome je i funkcionalna hrana nutraceutik. (Wildman, 2007) Health Canada kaže da su nutraceutici produkti pripremljeni iz hrane, ali prodavani u određenom koncentriranom obliku/formulaciji koja se ne povezuje s lijekom, ima fiziološki značaj ili osigurava zaštitu od kronične bolesti. Prema ovoj definiciji funkcionalna hrana i nutraceutik nisu isto. (Wildman, 2007)

1.2 Vrste funkcionalne hrane

Funkcionalnu hranu praktično možemo podijeliti u pet skupina, kao što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Tipovi funkcionalne hrane

Nemodificirana i neprerađena hrana (engl. whole food)	Najjednostavniji oblik funkcionalne hrane, hrana u svom prirodnom obliku.
	Povećanje količine postojećih nutrijenata (engl. fortified food)
Obogaćeni proizvodi	Dodatak novih nutrijenata ili komponenti koji nisu normalno prisutni u određenoj hrani (engl. enriched food)
Izmijenjeni proizvodi (engl. altered food)	Zamjena postojeće komponente i/ili antinutrijenta s nutrijentima koji imaju povoljan učinak
Poboljšani proizvodi (engl. enhanced commodities)	Hrana kod koje je jedna ili više komponenta prirodno obogaćena kroz specijalne uvjete uzgoja biljaka, nove formule stočne hrane kod uzgoja životinja, genetske manipulacije i sl.

Izvor: (Kotilainen i dr., 2006; Spence 2006)

1.2.1 Nemodificirana i neprerađena hrana

Nemodificirana i neprerađena hrana je najjednostavnija skupina u koju spadaju voće, povrće, začini i začinsko bilje. Primjer su brokula, mrkva ili rajčica jer su bogate fiziološki aktivnim sastojcima kao što su sulforafan, beta karoten i likopen. Likopen je fitonutrijent koji spada u skupinu karotenoida, ima antioksidativna i antitumorska svojstva i pozitivan terapijski učinak u liječenju kardiovaskularnih bolesti. (Pathak, 2010) Začini i začinsko bilje su bogati fitokemikalijama koje pozitivno djeluju na fiziološko stanje organizma i pomažu u smanjenju rizika nastanka bolesti (npr. češnjak utječe na smanjenje rizičnih faktora kao što su ukupni kolesterol, razina LDL-a u krvi, također reducira agregaciju trombocita i snižava visoki krvni tlak koji su glavni faktori nastanka kardiovaskularnih bolesti). (Pathak, 2010)

1.2.2 Obogaćeni proizvodi

U ovoj skupini proizvodima su povećane postojeće količine nutrijenata. Primjer su voćni sokovi s povećanom količinom vitamina A, C i E. Također tu spada i mlijeko obogaćeno vitaminom D. Tako se poboljšava proizvod na vrlo ekonomičan i učinkovit način. (Spence, 2006)

1.2.3 Proizvodi obogaćeni nutrijentima koji se prirodno ne nalaze u hrani

U ovom slučaju proizvodima se dodaju novi nutrijenti koji se inače ne nalaze u tom proizvodu ili nisu normalno prisutni u velikoj količini. Primjer je margarin obogaćen esterima biljnih sterola, probioticima i prebioticima. Utvrđeno je da biljni steroli kojima se dodatno obogaćuju margarini utječu na smanjenje razine kolesterola u krvi i time promoviraju kardiovaskularno zdravlje. (Spence, 2006) U ovu skupinu spadaju i probiotici i prebiotici. Probiotici su živi mikroorganizmi, mikrobni sastojci hrane čija prisutnost u našem organizmu povoljno utječe na održavanje zdravlja. Prirodno se nalaze u fermentiranim mliječnim proizvodima i fermentiranom povrću. Bakterije mliječno-kiselog vrenja i bifidobakterije su najčešće upotrebljavani i najsigurniji mikroorganizmi koji se koriste. (Siro i sur., 2008; Spence, 2006) Prebiotici su neprobavljiva vlakna koja pozitivno utječu na rast i razmnožavanje korisnih bakterija u gastrointestinalnom traktu. Iako probiotici i prebiotici u strogom smislu riječi nisu nutrijenti, hrana koja sadrži probiotike i prebiotike ima jasne pozitivne nutritivne učinke na zdravlje (znanstveno je dokazano smanjenje kolesterola i poboljšanje metabolizma ksenobiotika). (Siro i sur., 2008; Spence, 2006)

1.2.4 Izmijenjeni proizvodi

Štetne komponente određenih proizvoda se mogu ukloniti, reducirati ili zamijeniti sa onima pozitivnog učinka, koje u konačnici ne bi utjecale na kvalitetu proizvoda. Dobar primjer ovog proizvoda su prehrambena vlakna izolirana iz žitarica koja se dodaju u namirnice kao zamjene za masti. (Spence, 2006)

1.2.5 Poboljšani proizvodi

Uzgajivači biljaka mogu razviti različite vrste proizvoda koji imaju potencijalno značajne pozitivne učinke. Primjeri uključuju kukuruz s visokim udjelom lizina, voće i povrće s povećanim udjelom vitamina, te proizvodnja fitonutrijenata u raznom voću i povrću uključujući uvođenje u biljke nekih od komponenti koje te biljke normalno ne proizvode (npr. krumpir s karotenoidom). Iako takva hrana može pružiti značajne učinke na zdravlje, može i stvoriti probleme vezane uz sastav hrane. (Spence, 2006) Primjer takvih proizvoda su jaja s povećanim

sadržajem omega-3 masnih kiselina dobivena kroz izmijenjenu prehranu kokoši. (Siro i sur., 2008)

1.3 Podjela nutraceutika prema izvoru i mehanizmu djelovanja

Prema izvoru, nutraceutike klasificiramo na: nutraceutike porijeklom iz biljaka, nutraceutike porijeklom iz životinja, i one porijeklom iz mikroba (bakterija i gljivica), što je prikazano u Tablici 2. Često je ista supstanca prisutna i u biljci i u životinji, a i u mikrobu (npr. kolin i fosfatidilkolin, sfingolipidi). Kada kažemo drugi izvori mislimo da su dobiveni razvojem metode fermentacije (npr. aminokiseline i derivati nastali rastom bakterija u fermentacijskom sustavu). Mogućnost prebacivanja proizvodnje molekula nutraceutika u organizme dovela je do ekonomski izvodljivije proizvodnje što je istovremeno i razlog za optimizam, ali i zabrinutost. (Wildman, 2007)

Tablica 2. Primjeri nutraceutika porijeklom iz hrane

Biljka	β -glukan, askorbinska kiselina, kvercetin, luteolin, celuloza, lutein, galna kiselina, pektin, likopen, hemiceluloza, lignin, kapsaicin, α -tokoferol, α -karoten, selen, zeaksantin, MUFA (mononezasićene masne kiseline), alicin, geraniol
Životinja	konjugirana linolenska kiselina (CLA), eikosapentaenoična kiselina (EPA), dokosaheksaenoična kiselina (DHA), sfingolipidi, kolin, lecitin, kalcij, koenzim Q ₁₀ , selen, cink, kreatin
Mikroorganizmi	<i>Saccharomyces boulardii</i> (kvasac), <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus salvarius</i> (subs. <i>Thermophilus</i>)

Izvor: (Wildman, 2007)

Dok su neki nutraceutici jedinstveno vezani za određenu hranu ili obitelj namirnica (npr. alilsulfur u luku i češnjaku), mnogo veći broj njih pronalazimo u različitim tipovima namirnica. Primjer je kvercetin kojeg nalazimo u citrusnom voću, luku, crvenom grožđu, brokuli i žutoj tikvi. U Tablici 3 su prikazani specifični nutraceutici i u kojoj hrani se nalaze. (Wildman, 2007)

Tablica 3. Primjeri hrane sa velikom količinom specifičnih nutraceutika

Nutraceutička supstanca/obitelj	Hrana sa značajno velikom količinom
Spojevi alilsulfura	Luk, češnjak
Izoflavoni	Soja i druge mahunarke
Kvercetin	Luk, crveno grožđe, citrusno voće, brokula
Kapsaicinoidi	Paprika
EPA i DHA	Riblje ulje
Likopen	Rajčica i njeni produkti
Izotiocijanati	Krstašice
β -glukan	Zobene mekinje
Resveratrol	Grožđe (koža), crveno vino
β -karoten	Citrusno voće, mrkva, tikva, bundeva
Katehini	Čaj, bobičasto voće
Adenozin	Češnjak, luk
Indol	Kupus, brokula, cvjetača, kelj, prokulice
Kurkumin	Kurkuma
Antocijanati	Crveno vino
Celuloza	Komponenta staničnog zida većine biljaka
Lutein, zeaksantin	Kelj, špinat, jaja, kukuruz, citrusno voće
Psilijum	Ljuskice psilijuma
Laktobacili, bifidobakterije	Jogurt i drugi mliječni proizvodi
Mononezasićene masne kiseline	Maslinovo ulje, orašasti plodovi

Izvor: (Wildman, 2007)

Drugi način na koji možemo podijeliti nutraceutike je s obzirom na njihov mehanizam djelovanja (Tablica 4). Ovakva podjela temelji se na dokazanim fiziološkim svojstvima nutraceutika, te je od velike pomoći kod individualnog pristupa u planiranju prehrane kod osoba s genetskim predispozicijama za neke bolesti ili znanstvenicima u njihovom nastojanju kod razvoja funkcionalne hrane za takve osobe. (Wildman, 2007)

Tablica 4. Podjela nutraceutika po mehanizmu djelovanja

Antitumorsko djelovanje	kapsaicin, α -tokotrienol, γ -tokotrienol, konjugirana linolenska kiselina (CLA), Lactobacillus acidophilus, sfingolipidi, limonen, α -tokoferol, kurkumin, lutein, L. bulgaricus, likopen, katehin
Pozitivan utjecaj na razinu lipida u krvi	MUFA (mononezasićene masne kiseline), β -glukan, kvercetin, ω -3 PUFA (ω -3 polinezasićene masne kiseline), tanini, saponini, pektin, topljiva vlakna
Antioksidansi	konjugirana linolenska kiselina (CLA), askorbinska kiselina, β -karoten, α -tokoferol, lutein, likopen, luteolin, katehin, tanini
Protuupalno djelovanje	eikosapentaenoična kiselina (EPA), dokosaheksaenoična kiselina (DHA), kapsaicin, kvercetin, kurkumin, proantocijanidini
Osteogenetsko djelovanje i zaštita kostiju	konjugirana linolenska kiselina (CLA), proteini soje, kalcij, genistein, daidzein

Izvor: (Wildman, 2007)

Lista nutraceutika je duga, i stalno raste, te je zbog toga potreban organizacijski sustav za lakše razumijevanje i upotrebu. Tablica 5 nudi detaljan pregled funkcionalnih sastavnica hrane, njihov izvor i zdravstveni benefit. (Wildman, 2007)

Tablica 5. Funkcionalne sastavnice hrane

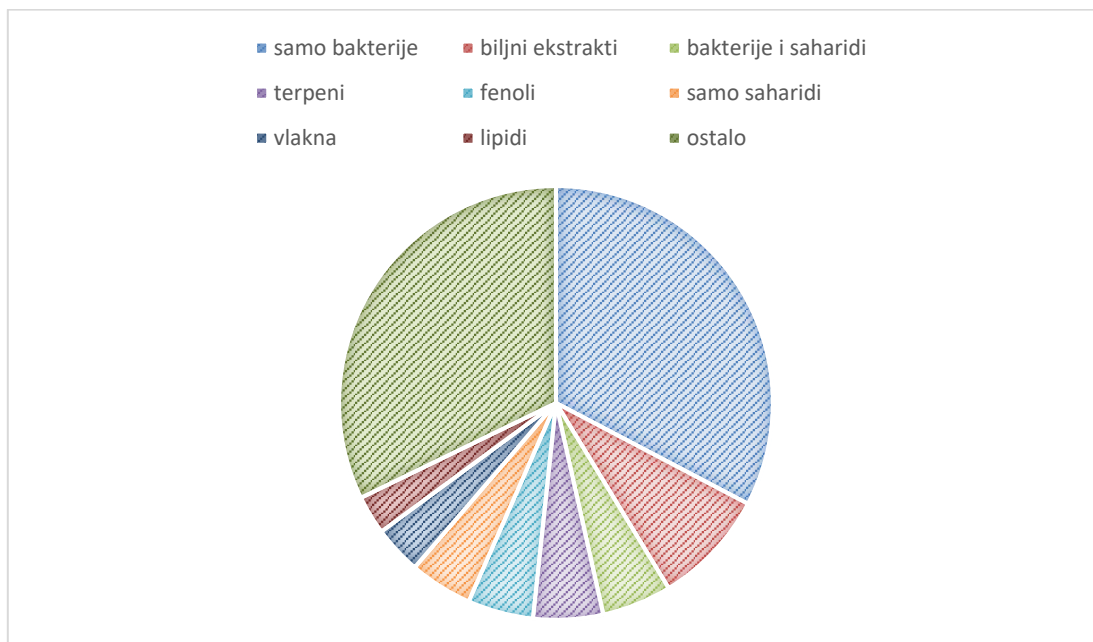
Bioaktivna komponenta	Izvor	Zdravstveni benefit
Karotenoidi		
α -karoten/ β -karoten lutein	mrkva, voće, povrće zeleno povrće	Neutralizira slobodne radikale. Smanjuje rizik od muskularne degeneracije.
likopen	proizvodi od rajčice (ketchup, umaci)	Smanjuje rizik od raka prostate.
Neprobavljivi polisaharidi		
fukoidan (fukoza)	gljive, smeđe alge	Imunomodulacija, apoptoza stanica raka, stimulacija razvoja mozga, sprječava zgrušavanja, niže razine kolesterola u krvi.
netopljiva prehrambena vlakna	pšenične mekinje	Smanjuje rizik od raka dojke ili kolona.
topljiva prehrambena vlakna (β -glukani)	zob, ječam	Smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, zaštita od bolesti srca i nekih tumora, niži LDL i ukupni kolesterol.
topljiva vlakna	psyllium (indijski trputac)	Smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, zaštita od bolesti srca i nekih tumora, niži LDL i ukupni kolesterol.
Masne kiseline		
dugolančane omega-3 MK (DHA / EPA)	losos i druga riblja ulja	Smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti, poboljšavaju vizualne i mentalne funkcije.
konjugirana linolna kiselina	sir, proizvodi od mesa	Smanjuje rizik od nekih tumora.
Fenoli		
antocijanidini	voće	Neutraliziraju slobodne radikale, smanjuju rizik od raka.
katehini	čaj	Neutraliziraju slobodne radikale, smanjuju rizik od raka.
flavanoni	citrusi	Neutraliziraju slobodne radikale, smanjuju rizik od raka.
flavoni	voće, povrće	Neutraliziraju slobodne radikale, smanjuju rizik od raka.
lignani	lan, raž, povrće	Prevenција od raka, kod zatajenja bubrega.
tanini (proantocijanidini)	brusnice i njihovi proizvodi, kakao, čokolada	Poboljšavaju zdravlje urinarnog trakta, smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti.
Biljni steroli		
esteri stanola	kukuruz, soja, pšenica, biljna ulja	Smanjuju razine kolesterola u krvi i inhibiraju njihovu apsorpciju.

Tablica 5. Funkcionalne sastavnice hrane - nastavak

Bioaktivna komponenta	Izvor	Zdravstveni benefit
Prebiotici i probiotici fruktooligosaharidi	artičoke, luk, prašak luka	Poboljšavaju kvalitetu crijevne mikroflore i zdravlje gastrointestinalnog trakta.
Lactobacillus; Bifidobacterium	jogurt, drugi mliječni proizvodi	Poboljšavaju kvalitetu crijevne mikroflore i zdravlje gastrointestinalnog trakta.
Fitoestrogeni soje izoflavoni (daidzein, genistein)	soja i proizvodi od soje	Pomažu kod simptoma menopauze, zaštita od bolesti srca i nekih tumora, smanjuju LDL i ukupni kolesterol.

(Izvor: Abuajah i sur., 2015)

Zajednički istraživački centar pri Europskoj komisiji (JCR - Joint Research Centre) je 2004. godine na europskom tržištu identificirao ukupno 385 proizvoda funkcionalne hrane, koji su sadržavali čak 503 različite funkcionalne sastavnice. Od toga su trećina bili proizvodi obogaćeni kulturama bakterija (probiotici), a šestina je sadržavala funkcionalne saharide (većina su prebiotici). Slika 1 daje grafički prikaz funkcionalne hrane na europskom tržištu 2004. godine. (Stein i Rodríguez-Cerezo, 2008)



Slika 1. Broj proizvoda funkcionalne hrane po sastavnicama na europskom tržištu 2004. godine

(Izvor: Stein i Rodríguez-Cerezo, 2008)

1.4 Interakcije lijekova i hrane

1.4.1 Farmakokinetičke interakcije

Jedna od prvih prijavljenih interakcija tijekom ranih 1960.-ih godina bila je upravo interakcija hrana-lijek. Kod nekoliko pacijenata koji su bili na terapiji antidepresivima, i to inhibitorima monoaminoooksidaza (MAO), došlo je do hipertenzivne krize nakon konzumacije određenih sireva. Utvrđeno je da su oni sadržavali veliku količinu tiramina i intestinalni metabolizam sireva je bio inhibiran od strane MAO. Neki od ovih slučajeva završili su smrću. (Sjöqvist i Böttiger, 2010)

Interakcije hrana-lijek se mogu dovesti u vezu s promjenama u farmakokinetičkom i farmakodinamičkom profilu različitih lijekova. Iako pojam interakcija hrana-lijek često nosi negativnu konotaciju, neke interakcije se smatraju pozitivnima s obzirom na učinak. Pozitivne ili negativne, interakcije hrana-lijek su dugo bile pogrešno smatrane manje važnima od interakcija lijek-lijek. (Boullata i Hudson, 2012) Različite faze u kojima hrana može stupiti u interakciju s istovremeno primjenjenim lijekom su: 1) prije i tijekom gastrointestinalne apsorpcije; 2) tijekom distribucije; 3) tijekom metabolizma; i 4) tijekom eliminacije. Apsorpcija i metabolizam su faze gdje hrana ima najveći utjecaj na lijek. (Singh, 1999)

Klinički značajne promjene se odnose na varijacije maksimalne koncentracije lijeka u plazmi iznad ili ispod terapijskog raspona nakon konzumiranja hrane. (Boullata i Armenti, 2010) Ove promjene su često posredovane utjecajem hrane na stupanj apsorpcije lijeka i najozbiljnije su kod lijekova sa uskim terapijskim indeksom. Kod takvih lijekova sub- i pre-doziranje može značajno utjecati na zdravlje pacijenta. Zbog toga je potrebno propisivanje lijekova sa jasnom napomenom da se lijek uzima sa ili bez hrane, te je potrebno pacijenta savjetovati o vremenu uzimanja u odnosu na obrok. (Boullata i Armenti, 2010)

Mehanizmi povezani sa utjecajem hrane na apsorpciju lijeka se opisuju u pet kategorija: oni koji uzrokuju smanjenu, zakašnjelu, povećanu i ubranu apsorpciju, te oni kod kojih hrana nema značajan utjecaj. (Singh, 1999)

Široko je prihvaćeno da je ingestija hrane povezana sa brojnim fiziološkim promjenama (želučani pH, želučano pražnjenje, protok krvi kroz jetru) koje mogu značajno promijeniti brzinu i stupanj apsorpcije lijeka. Također je poznato da određene sastavnice hrane mogu utjecati na apsorpciju lijeka preko promjena u topljivosti lijeka. Nutritivni status pacijenta može isto tako utjecati na varijabilnost u farmakokinetici određenih lijekova. (Evans, 2000)

Utjecaj hrane je najčešći kod lijekova čija gastrointestinalna apsorpcija ovisi o topljivosti. Mnogi lipofilni lijekovi se bolje apsorbiraju ako se primjene sa hranom koja sadrži masti, što je i za očekivati, dok istovremena primjena hrane sa hidrofilnim lijekom najčešće ne utječe na njegovu apsorpciju. Ipak, neki hidrofilni lijekovi su iznimke i imaju visoku membransku permeabilnost zahvaljujući membranskom transportu preko transportera za nutrijente. (Boullata i Armenti, 2010)

Lijekovi mogu također imati i slabu topljivost i slabu membransku permeabilnost. Takvi lijekovi imaju jake intramolekulske vodikove veze i visoku točku tališta te zbog toga formiraju slabo topljive kristale. Dok hrana može negativno utjecati na apsorpciju takvih supstanci, one rijetko uopće dođu na tržište kao lijekovi za oralnu primjenu. (Boullata i Armenti, 2010)

Sastavnice hrane stupaju u interakciju i sa lijekovima uske terapijske širine sa prilagođenim otpuštanjem, te mogu promijeniti predviđenu brzinu otpuštanja i uzrokovati značajno sub- ili pre-doziranje. (Boullata i Armenti, 2010) Sistemska primjena lijeka omogućuje interakciju hrana-lijek na više razina, uključujući i brzinu kojom djelatna supstanca ili nutrijent postaju dostupni za apsorpciju (npr. brzina otapanja, stupanj ionizacije, adsorpcija). (Boullata i Armenti, 2010)

Oralna primjena lijeka je u načelu najjednostavnija, najpraktičnija, najsigurnija i često najekonomičnija. Većina lijekova se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Brzina i stupanj apsorpcije je funkcija fizikalnih značajki supstance, njene formulacije, ekscipijensa, fiziološkog okoliša i metabolizma u stijenci crijeva. Promjena bilo koje od ovih značajki, kao rezultat promjene prehrane, stila života, dobi ili zdravstvenog statusa, može utjecati na apsorpciju. Nutrijenti i namirnice mogu utjecati na apsorpciju lijeka tako što se vežu za njega ili tako što mijenjaju fiziološki okoliš (npr. pH želuca). Čak i sami čin ingestije hrane, ili njeno iščekivanje, može otpustiti probavne enzime i tako djelovati na aktivnost određenih lijekova. (Boullata i Armenti, 2010)

Topikalna primjena u načelu nije mjesto hrana-lijek interakcija, iako kod oštećene kože lijek ne ostaje lokaliziran na mjestu primjene i slična je sistemskoj primjeni sa mogućom interakcijom. (Boullata i Armenti, 2010)

Brzina i stupanj apsorpcije lijeka ili nutrijenta ovise o njihovim karakteristikama te o stanju pacijenta u vrijeme primjene. Tako na primjer, brzina otapanja lijeka ovisi o tome kako je

produkt formuliran, o zdravlju pacijenta, ali i o drugim čimbenicima, kao što je prehrana. (Boullata i Armenti, 2010)

Jednom kada lijek ili nutrijent uđu u krvotok, mogu se vezati za proteine plazme, te proći niz bioloških barijera kako bi stigli do mjesta djelovanja. Svaki lijek se u različitom stupnju veže za proteine plazme. Taj stupanj ovisi o fizičkim značajkama lijeka i o količini proteina plazme u krvi pacijenta. Lijekovi koji se jako vežu za proteine plazme su podložniji interakcijama s drugim lijekovima i nutrijentima koji se vežu za ista mjesta. (Boullata i Armenti, 2010)

Venski sustav drenaže crijeva i želuca se razlikuje od ostalih organa u načinu na koji ima utjecaja na hrana-lijek interakcije. Venska drenaža većine organa ide direktno u srce, ali ona gastrointestinalnog trakta šalje krv u portalnu cirkulaciju, koja dostavlja krv u jetru. Hepatička venska drenaža zatim ide u srce. Ovo je važno jer je jetra mjesto aktivne biotransformacije (metabolizma lijekova) i potencijalno mjesto interakcija. Promjene u biotransformaciji mogu biti rezultat promjena u gastrointestinalnoj i jetrenoj funkciji ili zbog utjecaja jetrenih enzima izazvanih drugim lijekovima, nutrijentima ili sastavnicama hrane. Zbog višestrukih barijera prije same apsorpcije, količina lijeka koja uđe u sistemsku cirkulaciju je manja od primijenjene doze. Proporcija primijenjene doze lijeka koja doprije u sistemsku cirkulaciju se odnosi na bioraspoloživost lijeka. Faktori koji na nju utječu uključuju metabolizam prvog prolaza, topljivost i stabilnost, te formulaciju lijeka. Također, pacijentove prehrambene navike, nutritivni status i zdravstveno stanje mogu utjecati na bioraspoloživost. (Boullata i Armenti, 2010)

Lijekovi i nutrijenti su često biotransformirani u druge metabolite tijekom različitih biokemijskih reakcija u različitim dijelovima organizma. Skoro sva tkiva mogu metabolizirati lijekove, ali jetra, gastrointestinalni trakt i pluća su glavna mjesta metabolizma većine lijekova kod ljudi. Jetra ima primarnu ulogu u metabolizmu lijekova – prvo zbog svoje strateške lokacije povezane sa portalnom cirkulacijom, i drugo zbog toga što sadrži visoke količine enzima sposobnih za metabolizaciju stranih supstanci. Najčešće kemijske reakcije u metabolizaciji lijekova i nutrijenata se mogu svrstati u dvije skupine: reakcije prve faze koje mijenjaju osnovnu kemijsku strukturu roditeljske molekule, te reakcije druge faze koje rezultiraju vezanjem endogenih supstanci na roditeljsku molekulu. Posebnu važnost u metabolizmu imaju CYP enzimi jer se mnogo lijekova i nutrijenata metabolizira putem njih i imaju potencijal za hrana-lijek interakciju. Mnogi enzimi uključeni u biotransformaciju lijekova i nutrijenata mogu biti inducirani ili inhibirani različitim kemijskim supstancama, uključujući i njih same i druge

lijekove i nutrijente. Indukcija rezultira povećanim metabolizmom molekula biotransformiranih istim putem i smanjenjem razine roditeljske molekule i povećanjem razine metabolita. Biološki učinak će biti smanjen ako je roditelj aktivniji nego njegovi metaboliti i povećan ako je roditelj prolijek. Suprotno se događa kod inhibicijskog enzima. (Boullata i Armenti, 2010)

Nekoliko čimbenika utječe na brzinu i stupanj eliminacije, te može doći do nakupljanja lijeka ili nutrijenta ako je brzina apsorpcije i distribucije veća od brzine eliminacije. (Boullata i Armenti, 2010).

1.4.2 Farmakodinamičke interakcije

Pojam farmakodinamika, kao i u općem slučaju za bilo koji lijek, opisuje učinak nutraceutika i mehanizam djelovanja. Nutraceutik proizvodi biološki učinak modifikacijom ili interakcijom sa fiziološkim procesima koji su u tijeku. U nekim slučajevima meta je strana (npr. bakterija ili virus) ili abnormalna (stanice raka). U većini drugih slučajeva, meta je dio normalne fiziologije (npr. enzimi ili receptori). Učinci nutraceutika se mjere i procjenjuju korištenjem krivulja doza-učinak. (Boullata i Armenti, 2010)

Nutritivni status ima važnu ulogu u farmakodinamici lijeka. Neki stadiji bolesti i druga specifična stanja utječu na nutritivni status i terapijsku učinkovitost lijeka. (Thomas, 1995)

1.5 Značajnost interakcija hrana-lijek

Interakcije između lijekova su priznate već dugi niz godina kao značajan čimbenik koji utječe na narav i učinak lijeka, a time i na stanje pacijenta. Uputa o lijeku navodi zabilježene i druge moguće lijek-lijek interakcije. Suprotno tome, premalo važnosti pridaje se interakcijama hrane i lijekova te je potreban konzistentniji pristup u utvrđivanju postojanja i kliničkog značaja pojedinih hrana-lijek interakcija. (Santos i Boullata, 2005) Sam pristup mora biti sistematičan kako bi se procijenio utjecaj nutritivnog statusa, hrane ili specifičnih nutrijenata na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka, ali i utjecaj medikamentozne terapije na nutritivni status pacijenta.

Interakcija hrana-lijek je definirana kao rezultat fizičkog, kemijskog, fiziološkog i patofiziološkog odnosa između lijeka i nutritivnog statusa, jednog nutrijenta ili više njih, ili hrane općenito. Interakcija se iz kliničke perspektive smatra značajnom ukoliko mijenja terapijski odgovor ili utječe na nutritivni status. (Boullata i Hudson, 2012) Rizik od mogućih značajnih i manje značajnih interakcija se javlja zbog nekoliko čimbenika. Pacijenti koji boluju

od kroničnih bolesti i imaju više lijekova u terapiji, pogotovo ako su to lijekovi uske terapijske širine, su podložniji javljanju mogućih interakcija. Također, i sljedeće skupine pacijenata su podložnije pojavi interakcija hrana-lijek: pacijenti na oba kraja starosnog spektra, kao i oni sa genetskim varijacijama u metabolizmu lijekova, smanjenim radom nekog od organa, ili slabim nutritivnim statusom. (Santos i Boullata, 2005)

Kao i kod lijek-lijek interakcija, klinička značajnost i težina hrana-lijek interakcija može varirati. Zbog toga je važno procijeniti značajnost interakcija. Možemo ih podijeliti kao: 1) značajne – one sa klinički priznatim posljedicama koje bi, ako je ikako moguće, trebalo izbjeći, 2) umjerene – one sa kliničkim posljedicama koje se mogu ublažiti podešavanjem režima doziranja i/ili pomnim praćenjem pacijenta, i 3) zanemarive – one kod kojih se ne očekuju kliničke posljedice ili nema dovoljno podataka o njima. Ovakvom sistematizacijom bi sve hrana-lijek interakcije mogle biti procijenjene i okarakterizirane s obzirom na stupanj težine, a ne samo one najznačajnije. Sve gore navedeno uzima za pretpostavku da su dostupni podaci dovoljni za procjenu kliničke značajnosti i težine interakcija. (Santos i Boullata, 2005)

Mnoge poznate hrana-lijek interakcije mogu biti kategorizirane tako da svaka ima okidajući čimbenik (*precipitating factor*) i objekt s kojim stupa u interakciju, pogođeni objekt (*affected object*), kao što je prikazano u Tablici 6. U jednom slučaju lijek je okidajući faktor, a u drugom može pogođeni objekt. Interakcije hrana-lijek su klinički značajne ako okidajući faktor uzrokuje značajnu promjenu prema pogođenom objektu. Zbog toga značajne interakcije, koje u potpunosti treba izbjeći, su rijetke, te je često pomno praćenje i promjena režima dovoljna za sprječavanje njihovog nastanka. (Boullata i Hudson, 2012)

Tablica 6. Klasifikacija hrana-lijek interakcija

Okidajući čimbenik	Pogođeni objekt	Moguća posljedica	Primjeri
Nutritivni status	Lijek	Neuspješna terapija ili toksičnost lijeka	Pretilost uzrokuje sniženu koncentraciju <u>ertapenema</u> nakon standardne doze, a toksičnost <u>aciklovira</u> nakon uobičajene doze. Manjak vitamina C produljuje djelovanje <u>fenobarbitona</u> .
Hrana ili sastavnica hrane	Lijek	Neuspješna terapija ili toksičnost lijeka	Enteralna prehrana smanjuje apsorpciju ciprofloksacina. Hrana interferira s apsorpcijom <u>levodope</u> i <u>alendronata</u> , ali poboljšava apsorpciju <u>deferasiroksa</u> i <u>gabapentin-enakabrilu</u> . Sok od grejpa povećava bioraspoloživost <u>nilotiniba</u> i toksičnost <u>simvastatina</u> .
Specifični nutrijent ili drugi sastavnica dodataka prehrani	Lijek	Neuspješna terapija ili toksičnost lijeka	Željezo sulfat smanjuje koncentraciju <u>doksiciklina</u> kod istovremene primjene. Vitamin C može smanjiti aktivnost <u>flukonazola</u> . Vitamin D smanjuje koncentraciju <u>atorvastatina</u> . Daidzein povećava bioraspoloživost i smanjuje klirens <u>teofilina</u> .
Lijek	Nutritivni status	Promijenjen nutritivni status	Kapcitabin može uzrokovati <u>hipertrigliceridemiju</u> . Niske doze kvetiapina uzrokuju značajno <u>dobivanje na težini</u> . Sorafenib se povezuje sa <u>sarkopenijom</u> .
Lijek	Specifični nutrijent	Promijenjen nutritivni status	Karbamazepin smanjuje status <u>vitamina D</u> i <u>biotina</u> u organizmu. Ezetimib smanjuje apsorpciju <u>vitamina E</u> . Izoniazid smanjuje status <u>vitamina B6</u> u organizmu. Ribavirin i perginterferon-α2β smanjuju status <u>vitamina B12</u> u organizmu.

(Izvor: Boullata i Hudson, 2012)

Poznavanje što većeg broja hrana-lijek interakcija pomoći će farmaceutima u identificiranju, prevenciji i rješavanju potencijalno opasnih interakcija, čime će se poboljšati briga za pacijenta. (Boullata i Hudson, 2012; Santos i Boullata, 2005)

1.6 Probiotici

Kao što je prethodno spomenuto u Potpoglavlju 1.2.3 probiotici su klasificirani kao funkcionalna hrana iako u strogom smislu riječi nisu nutrijenti. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) **probiotici** su živi mikroorganizmi koji primjenjeni u dovoljnoj količini doprinose zdravstvenoj dobrobiti domaćina. Žive probiotičke kulture su dio fermentiranih mliječnih proizvoda, druge fermentirane hrane i hrane obogaćene probioticima.

Neki od proizvoda koji sadrže probiotike su jogurt, kefir, ukiseljeno povrće, kiseli kupus i drugi. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Probiotic>) Ruski znanstvenik Ilja Mečnikov se smatra pronalaziteljem probiotika. Zaintrigiran dugovječnošću bugarskih seljaka koji su svakodnevno konzumirali fermentirane mliječne proizvode, predložio je da organizmi koji proizvode kiselinu u fermentiranim mliječnim proizvodima mogu prevenirati truljenje u debelom crijevu. Time bi se produžio život onoga koji ga konzumira. (Heller, 2001) Potencijalna zdravstvena korist konzumiranja probiotika priznata je još davne 1910. godine. (Stein i Rodríguez-Cerezo, 2008) Najranija definicija probiotika je bila vrlo uska i odnosila se isključivo na životinje. Kako je metabolizam bakterija bivao sve bolje definiran, sve više studija je ukazivalo na ulogu koju mikroorganizmi imaju u ljudskom zdravlju i prevenciji bolesti. Identificiran je sve veći broj mikroorganizama koji se mogu uključiti u probiotičke proizvode, te se uviđa potreba za proširenjem postojeće definicije. Nedavna definicija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) govori da probiotici mogu biti primjenjeni i drugim putevima, a ne samo oralnim. (Wildman, 2007)

Dok većina nutraceutika sadrži molekule ili elemente, probiotici sadrže netaknute mikroorganizme. Probiotici najviše uključuju bakterije, a uvjeti su da mikrob mora biti rezistentan na kisele uvjete želuca, žuči i probavne enzime koje nalazimo u ljudskom gastrointestinalnom traktu. Također mora biti sposoban kolonizirati ljudska crijeva, biti siguran za konzumaciju i imati znanstveno dokazano djelovanje (Tablica 7). Najčešće korištene bakterijske vrste kojima su priznata probiotička svojstva su *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. Infantis*, *Streptococcus salvarius* subsp. *thermophilus*, te kvasci kao što je *Saccharomyces boulardii*. (Wildman, 2007) Potpuniji popis mogućih probiotičkih mikroorganizama dan je u Tablici 8.

Tablica 7. Kriteriji za priznavanje statusa probiotika

Mikroorganizmi ljudskog porijekla
Rezistencija na kisele uvjete želuca, žuči i probavne enzime koji se nalaze u ljudskom GI traktu
Mogućnost kolonizacije ljudskih crijeva
Sigurnost upotrebe kod ljudi
Znanstveno dokazana djelotvornost

Izvor: (Wildman, 2007)

Prva tri kriterija navedena u Tablici 7 odnose se na praktični dio selekcije prikladnih mikroorganizama. Sljedeća dva kriterija su važnija iz aspekta prihvatanja od strane potrošača i regulacijskog gledišta. Idealni probiotik trebao bi zadovoljavati sve navedene kriterije. (Wildman, 2007)

Neki od kriterija navedenih u Tablici 7 su međusobno povezani. Na primjer, da bi probiotik bio učinkovit, mora doći na mjesto djelovanja u dovoljno velikom broju. To se najlakše postiže upotrebom rezistentnih sojeva ili osiguravanjem dovoljno velikog broja živih mikroorganizama u vrijeme primjene kako bi se nadomjestio gubitak tijekom prolaska kroz gornji dio gastrointestinalnog trakta. Neki proizvođači koriste filmom obložene kapsule koje se ne razgrađuju u nižem pH želuca kako bi se zaštitile bakterije. Udruženje proizvođača mliječno-fermentiranih napitaka iz Japana (The Fermented Milks and Lactic Acid Bacteria Beverages Association) odredilo je minimum od 10^7 bifidobakterija po gramu ili mililitru kako bi se osigurao probiotički učinak. Drugi su predložili nižu razinu od 10^5 . Međutim, eksperimentalni dokazi pokazuju da probiotički proizvodi moraju dostaviti više od 10^{10} mikroorganizama kako bi dovoljna količina mikroorganizama preživjela uvjete gornjih dijelova probavnog sustava. Ova široka raznolikost mišljenja ukazuje na to da nije moguće odrediti jednu razinu za sve mikroorganizme jer će broj mikroorganizama potrebnih za postizanje određene metaboličke promjene varirati ovisno o učinku koji se želi postići. (Wildman, 2007)

Do sada je prihvaćeno da probiotici mogu pomoći pri konstipaciji, smanjiti bakterijsku i virusnu dijareju, te stimulirati razgradnju laktoze. Smatra se da probiotici preventivno na razvoj karcinoma debelog crijeva, smanjuju prekomjerni rast patogenih bakterija u tankom crijevu, moduliraju imunološki odgovor, ublažavaju alergijske reakcije, smanjuju krvni tlak te smanjuju infekciju bakterijom *H. pylori*. (Stein i Rodríguez-Cerezo, 2008)

Tablica 8. Mogući probiotički mikroorganizmi

Bakterije iz roda Lactobacillus	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. helveticus</i>
Bakterije iz roda Bifidobacterium	<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. adolescentis</i>
Druge bakterije	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>dextranicum</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Escherichia coli</i>
Kvasci	<i>Saccharomyces boulardii</i>

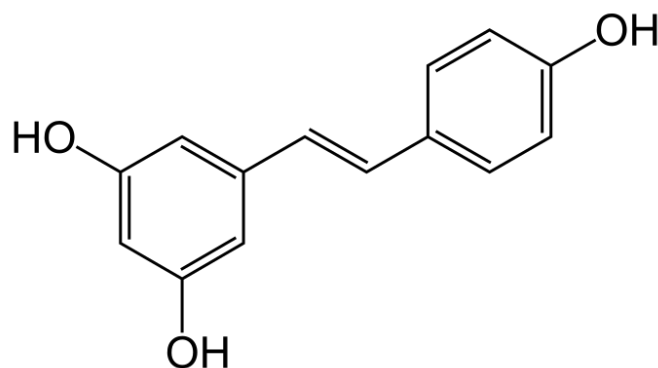
Izvor: (Wildman, 2007)

Kod probiotika aktivni agens može biti jedan ili više živih mikroorganizama u hrani, ili metabolit proizveden od strane samog mikroorganizma, ili može biti produkt fermentacije nastao uslijed djelovanja mikroorganizama na izvorni produkt. (Wildman, 2007)

U ovom radu fokus je stavljen na jogurt kao funkcionalnu namirnicu s probioticima. Proizvodi slični jogurtu pripremljeni su prvenstveno od vrsta *L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. johnsonii*, *L. casei/paracasei* i *Bifidobacterium* spp. Povijesno najdulje dokazan zdravstveni benefit i sigurnu upotrebu ima *L. casei* vrsta Shirota i neke *L. acidophilus* vrste. (Holzapfel i Schillinger, 2002) Žive vrste, posebice *L. acidophilus* i *Bifidobacterium bifidum*, su kasnih 1960.-ih godina u Njemačkoj uvedene u mliječne proizvode zbog svoje predvidljive adaptacije u crijevima i vidljivih benefita u proizvodnji blago kiselih jogurta. Takvi proizvodi u Njemačkoj su prvo bili poznati pod imenom blagi jogurt ili „bio-jogurt“, dok su u SAD-u nazvani acidofilno mlijeko. (Holzapfel i Schillinger, 2002)

1.7 Resveratrol

Resveratrol (trans-3,4',5-trihidroksistilben) je prirodni polifenol kojeg nalazimo u koži grožđa i crvenom vinu. Često se povezuje s pojmom „francuski paradoks“ koji je proizlazi iz zapažanja da Francuzi manje oboljevaju od kardiovaskularnih bolesti, iako im se prehrana bazira na hrani bogatoj mastima i strastveni su pušači. (Detampel i sur., 2012; Wildman, 2007) Resveratrol proizvode biljke kao odgovor na stres, ozljedu, UV zračenje i gljivičnu infekciju. To je dio njihovog obrambenog mehanizma. (Bedada i Neerati, 2016)



Slika 2. Strukturni prikaz resveratrola
(Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol>)

Osim zbog svojeg potencijala kao značajni kardioprotektiv, dokazano je da resveratrol ima zdravstvenu dobrobit i kod dijabetesa, pretilosti, kožnih i drugih bolesti. (<http://www.inpharma.hr/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=1254&cntnt01returnid=21>)

Resveratrol je prvi put izoliran 1940. godine od strane japanskog znanstvenika Michio Takaoka iz korijena biljke bijele čemerike *Veratrum album* var. *grandiflorum* (Slika 3), a 20-ak godina kasnije identificirana je u korijenu japanskog dvornika *Polygonum cuspidatum*, poznatog u tradicionalnoj japanskoj i kineskoj medicini. (<http://www.inpharma.hr/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=1254&cntnt01returnid=21>)



Slika 3. Botanički prikaz *Veratrum album*
(Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Veratrum>)

Osim u crvenom vinu, nalazimo ga još u borovnicama, brusnicama, malinama, murvi, kikirikiju, pistacijama, te u čokoladi. Tablica 9 prikazuje u kojoj se sve hrani i u kojoj količini nalazi resveratrol. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol>)

Tablica 9. Udio resveratrola u različitoj hrani

Izvor resveratrola	Udio resveratrola (μg)/tipična porcija
Itadori čaj*	~2000 μg/200 ml
Grožđe	150-780 μg/100 g
Crveno vino	80-2700 μg/150 ml
Sok od grožđa	0,12-0,26 μg/240 ml
Borovnice	86-170 μg/100 g
Brusnice	~90 μg/100 g
Pistacije	2,5-47 μg/28 g
Sirovi kikiriki	0,6-50 μg/28 g
Kikiriki maslac	4,7-24 μg/32 g
Kakao	19-34 μg/15 g
Tamna čokolada	3,8-6,5 μg/15 g
Mliječna čokolada	0,8-2,6μg/15 g

*Itadori čaj se spravlja od korjena biljke *Polygonum cuspidatum*

Izvor: (<http://www.inpharma.hr/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=1254&cntnt01returnid=21>)

Danas na tržištu postoje registrirani dodaci prehrani s resveratrolom koji se preporučuje od strane proizvođača kao antioksidans za zdravlje srca i krvnih žila. (<http://www.inpharma.hr/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=1254&cntnt01returnid=21>)

1.8 Organosumporni spojevi

Sulfidi, disulfidi i drugi organosumporni spojevi su široko prisutni u našem organizmu i u prirodi koja nas okružuje. Tri aminokiseline koje sadrže sumpor (cistein, cistin i metionin) su važne komponente proteina, peptida, enzima, vitamina i hormona. One stupaju u interakciju ili neutraliziraju reaktivne kisikove specije (slobodne radikale) i određuju tiolna/disulfidna redoks stanja kod stanične komunikacije, čime se održava zdravlje našeg organizma ili doprinosi razvoju bolesti. (Goncharov i sur., 2016)

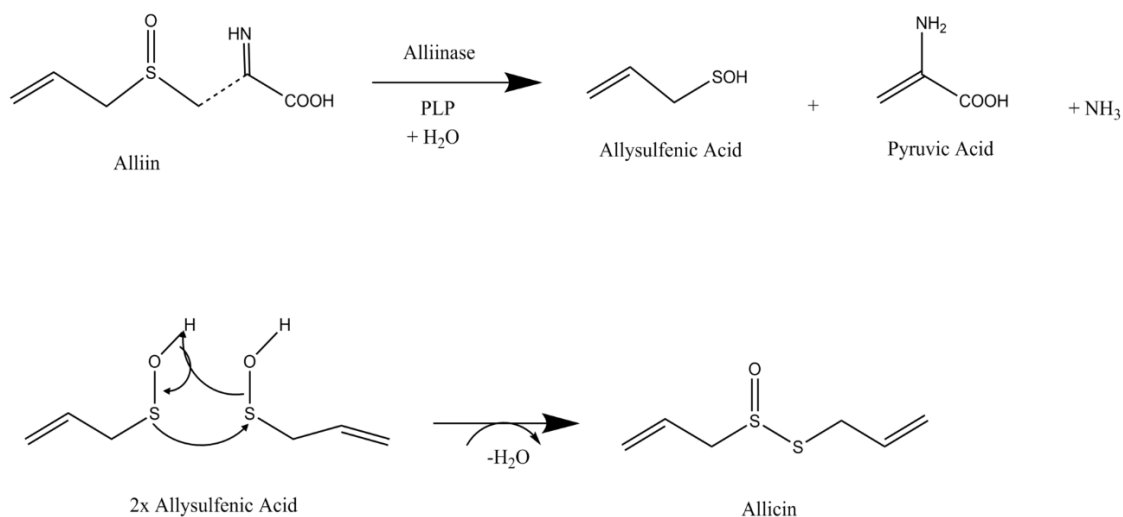
Mnogo biljaka sadrži disulfide i druge organosumporne spojeve, koji imaju važnu ulogu u mirisu i okusu hrane. Neki organosumporni spojevi mogu biti toksični u visokim dozama, ali u nižim dozama pružaju korisne, čak i terapijske učinke. Smatra se da smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, imaju antikarcinogene i antimikrobne učinke, korisni su kod snižavanja visokih koncentracija glukoze u krvi i smanjuju kemijski potaknutu hepatotoksičnost. Dodatno se još koriste u liječenju infekcija, rana, dijareje, reumatizma i prehlada, a djeluju i kao repelenti za odbijanje insekata. Neki istraživači smatraju organosumporne spojeve idealnim nutraceuticima ne samo zbog mogućnosti da su direktni antioksidansi koji hvataju elektrone, nego i zbog neoksidativnih učinaka kao što su antikoagulacijski, fibrinolitički, protuupalni, imunomodulacijski i onaj protiv starenja. (Goncharov i sur., 2016)

S gledišta nutraceutika, dvije glavne grupe povrća sadrže organosumporne spojeve sa posebnim značajkama. Češnjak, luk, poriluk i vlasac su dobro poznati predstavnici roda *Allium* koji sadrži S-alkil-L-cistein sulfoksid. Kupus, karfiol, prokulice i kelj su predstavnici roda *Brassica*, rukola roda *Eruca*, a zajedno pripadaju obitelji krstašica *Brassicaceae* koje sadrže S-metil cistein-L-sulfoksid. Ovo povrće je popularno u većini svjetskih kuhinja i cijenjeno zbog svojih medicinskih učinaka. U ovom radu fokus će biti na organosumpornim spojevima roda *Allium*, njima kao nutraceuticima i njihovim interakcijama s lijekovima. (Goncharov i sur., 2016)



Slika 4. Botanički prikaz *Allium sativum*
(Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Allium>)

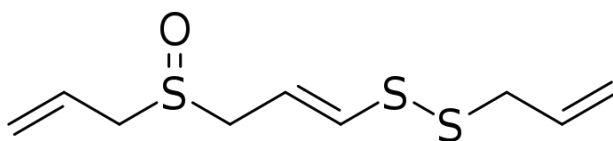
Luk (*Allium cepa*) je nađen u mnogim regijama Europe, Amerike, Azije i Afrike i najšire je rasprostranjena vrsta roda *Allium*. Sadrži flavonoide i komponente sa sumporom, dok su aktivne sastavnice češnjaka (*Allium sativum*, Slika 4) komponente sa sumporom S-alil-L-cistein sulfoksid i drugi S-alkil-L-cistein sulfoksidi, koji su prekursori alicina i srodnih sastavnica dobivenih pomoću enzima alinaza. Alicin je glavna bioaktivna sastavnica prisutna u vodenom ekstraktu češnjaka ili u njegovom sirovom homogenatu, čija biosinteza je prikazana na Slici 5. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Alicin>)



Slika 5. Biosinteza alicina
(Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Allicin>)

Biosinteza alicina započinje pretvorbom cisteina u aliin. Enzim alinaza, koji sadrži piridoksal fosfat kao prostetsku skupinu, odcepljuje aliin, prouzrokujući nastanak alisulfenične kiseline, piruvata i amonijaka. Alisulfenična kiselina je nestabilna na sobnoj temperaturi i lako reaktivna, zbog čega dvije molekule spontano podliježu dehidraciji i nastaje alicin. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Allicin>)

Ajoen (Slika 6) je jedan od glavnih prirodnih derivata češnjaka. Bezbojna je otopina koja sadrži sulfoksidne i disulfidne funkcionalne skupine. Nastao je prelaskom aliina u alicin uz enzim alinazu. Ajoen je najstabilnija i najviše zastupljena sastavnica u češnjaku. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Ajoene>)



Slika 6. Kemijska struktura ajoena
(Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ajoene>)

2 OBRAZLOŽENJE TEME

Funkcionalna hrana relativno je nova kategorija hrane, osobito na europskom tržištu, međutim zbog sve više dokaza o zdravstvenim koristima redovite konzumacije, interes i potrošnja su u svakodnevnom porastu. Obzirom na činjenicu da se na taj način povećava prehrambeni unos nekih nutrijenata i fitokemikalija koji su manje zastupljene u uobičajenoj prehrani, raste i rizik od mogućnosti pojave njihovih interakcija s lijekovima.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled interakcija lijekova sa nekim karakterističnim nenutritivnim sastavnicama prisutnim u velikom broju funkcionalnih namirnica (probiotski mikroorganizmi, resveratrol i organosumporni spojevi). Rad daje pregled i analizu do sada provedenih studija na ovu temu, sa željom da se čitatelju pruži uvid u mogućnost pojave i kliničku značajnost mogućih interakcija navedenih sastavnica s konvencionalnim lijekovima.

S obzirom na tek nedavni porast interesa stručne i znanstvene javnosti za ovu tematiku, broj relevantnih kliničkih studija je i dalje relativno skroman. Naime, podaci su većinom dostupni iz animalnih ili in vitro studija. Stoga će rezultati ovog diplomskog rada doprinjeti sticanju boljeg uvida u trenutno stanje istraživanja u ovom području, što će unaprijediti ljekarničku skrb pacijenata u području ranog prepoznavanja mogućih hrana-lijek interakcija.

3 MATERIJALI I METODE

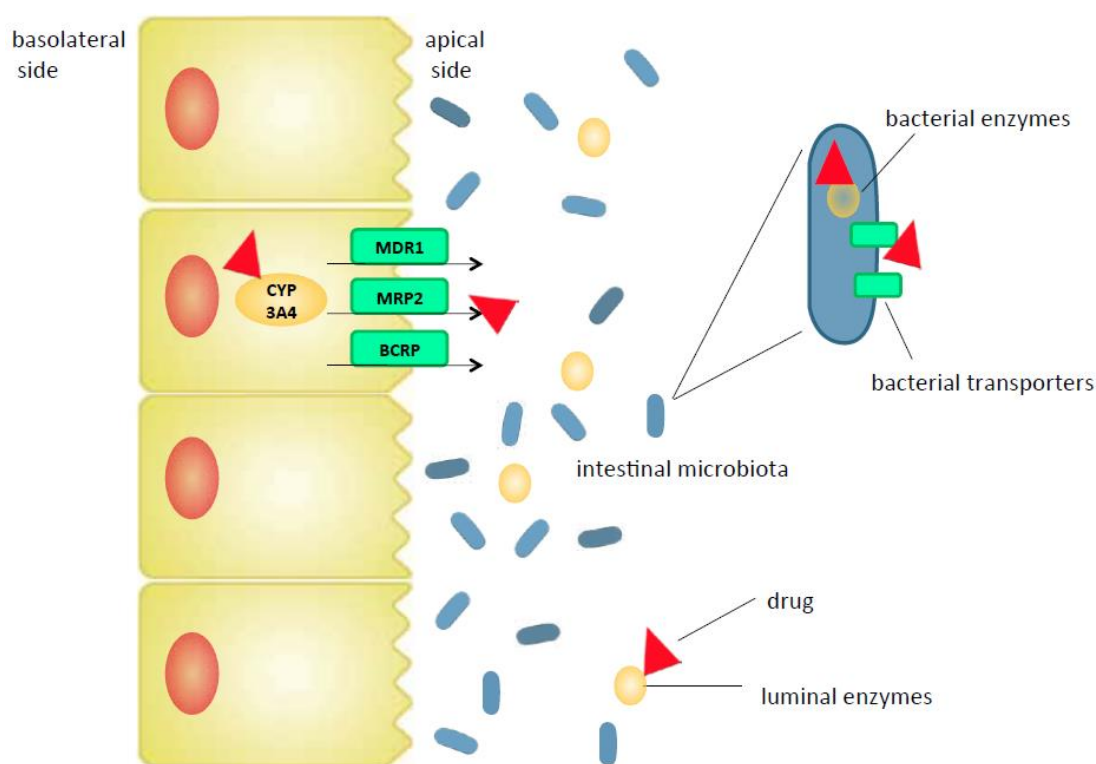
Za izradu ovog teorijskog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura vezana uz funkcionalnu hranu, nutraceutike i funkcionalne sastavnice probiotike, resveratrol i organosumporne spojeve. Literaturni podaci odnose se na rezultate studija interakcija probiotika, resveratrola i organosumpornih spojeva kao sastavnica funkcionalne hrane s lijekovima. Korištena literatura rezultat je pretraživanja bibliografskih baza podataka PubMed i Google Scholar, prema ključnim riječima (i njihovim kombinacijama): nutraceutic, functional food, drug, interaction, nutraceuticals, drug-nutrient interaction, probiotics, yogurt, resveratrol, organosulfur, onion, garlic, allicin, gut, microflora te drugih dostupnih znanstvenih knjiga i članaka. Za pisanje ovog diplomskog rada odabrane su i kliničke studije, ali i studije na animalnim modelima i in vitro studije zbog malog broja dostupnih kliničkih studija.

4 REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Interakcije lijekova i probiotika

4.1.1 Utjecaj crijevne mikrobiote na metabolizam lijekova

Jetra je glavni organ odgovoran za metabolizam lijekova i njihovu biotransformaciju, ali metabolizam može započeti već u crijevima i time značajno utjecati na učinkovitost i sigurnost lijeka. Zajednička aktivnost transportera lijekova i metaboličkih enzima prisutnih u tekućini lumena i crijevnoj mukozi imaju značajan utjecaj na farmakokinetički profil mnogih lijekova. Rezultiraju povećanom toksičnošću zbog smanjenog metabolizma, promijenjene učinkovitosti, povećane proizvodnje toksičnih metabolita i posljedično štetne interakcije s lijekom. (Stojančević i sur., 2013; Gavhane i Yadav, 2012)



Slika 7. Metabolizam lijekova u crijevima
(Izvor: Stojančević i sur., 2013)

Crijevnu mikrofloru možemo zamisliti kao kompleksni ekosustav sastavljen od velikog broja različitih mikroorganizama (Slika 7). Neki od njih su rezidentni mikroorganizmi naših crijeva, a drugi samo prolaze kroz gastrointestinalni trakt. (Gerritsen i sur., 2011) Ljudska mikroflora sastavljena je od 10^{13} do 10^{14} mikroorganizama čiji cjelokupni genom, tzv. mikrobiom, sadrži najmanje stotinu puta više gena nego cijeli ljudski genom. Mikroflora kolonizira našu kožu, genitalno-urinarni, gastrointestinalni i respiratorni trakt, od kojih je najviše koloniziran upravo

probavni sustav i to kolon, za koji se smatra da sadrži preko 70% svih mikroba u ljudskom tijelu. (Stojančević i sur., 2013) Bakterije koje su najviše zastupljene u crijevnoj mikrobioti ljudi su Bifidobacteria, Lactobacillus, Clostridium, Escherichia, Bacteriodes i mnoge druge, kao i različiti kvasci i drugi mikroorganizmi, koji zajedno formiraju kompleksni ekosustav sa više od 1000 vrsta. (Stojančević i sur., 2013; Wilson i Nicholson, 2009)

Crijevna mikroflora se može smatrati sustavom sa velikim metaboličkim kapacitetom, kvalitativno i kvantitativno različitim od stanica i organa ljudskog tijela. Ima sposobnost vršenja različitih metaboličkih reakcija kojima nastaju metaboliti potrebni za fiziološku aktivnost ili inaktivnost, ili mogu nastati toksični produkti. Različiti čimbenici kao što su: dostupnost i tip nutrijenata, neke endogene supstance (npr. žučne soli, glukuronidi), vrijeme prolaska kroz kolon, luminalni pH, spol i dob domaćina, bolesti, imunitet, proizvodnja bakterijskih metabolita, mogu promijeniti sastav i metaboličku aktivnost crijevnih mikroflora. (Stojančević i sur., 2013) U mnogim slučajevima interindividualne i intraindividualne razlike u metabolizmu lijekova mogu biti povezane s varijacijama u metabolizmu crijevnih bakterija. (Mikov, 1994)

Lijekovi koji mogu biti izloženi crijevnoj mikroflori su oni koji se primjenjuju oralnim putem, ali su slabo topljivi, imaju slabu permeabilnost ili oboje i dospjevaju u donji dio probavnog sustava gdje je mikroflora domaćina najgušća. Također, lijekovi primijenjeni rektalno, kao i oni koji podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji, ili sekreciji i difuziji iz sistemske cirkulacije u lumen crijeva, mogu doći u kontakt sa crijevnim bakterijama. (Stojančević i sur., 2013; Sousa i sur., 2008) Crijevna mikroflora je prvenstveno uključena u reduktivne i hidrolitičke reakcije prouzrokujući nepolarne nusprodukte male molekulske mase. (Sousa i sur., 2008)

Hidroliza je vrlo česta metabolička reakcija katalizirana crijevnom mikroflorom. Hidroliza glikozidne veze jedan je od najpoznatijih primjera bakterijske enzimske aktivnosti, gdje se ona u glikozidnim i glukuronidnim konjugatima cijepa i otpuštaju se roditeljske sastavnice. Crijevne bakterije su odgovorne i za dekonjugaciju morfin-6-glukuronida, čime utječu na njegovo poluvrijeme eliminacije. Uklanjanjem polarne konjugirajuće skupine, može se povratiti aktivni lijek, ali to također dopušta i reapsorpciju i povratak na mjesto djelovanja. Na taj način crijevna mikroflora može odgoditi eliminaciju stranih supstanci, povećati bioraspoloživost lijekova i produžiti djelovanje lijekova tako što pospješuje njihovu enterohepatičku recirkulaciju.

Hidroliza laktuloze u mliječnu i octenu kiselinu, posredovanu crijevnim bakterijama, doprinosi njezinoj aktivaciji, potiče sekreciju vode u lumen crijeva smanjujući pH crijevnog sadržaja.

Jedna od češćih reakcija koja se događa zbog aktivnosti crijevne mikroflore je azo-redukcija. Pretvorba prontosila u sulfonamid je jedan od najranijih primjera aktivacije prolijeka pomoću enzima azoreduktaze crijevne mikroflore. Reakcija se odvija u dva koraka: 1) formiranje hidrazo-derivata, i 2) reduktivno pucanje N=N veze. (Stojančević i sur., 2013)

Crijevna mikroflora ima važnu ulogu u metabolizmu i farmakokinetici sulfasalazina tako što utječe na učinkovitost lijeka u terapiji reumatoidnog artritisa (RA) i upalne bolesti crijeva (IBD). Molekula sulfasalazina sadrži 5-aminosalicilnu kiselinu (5-ASA) i sulfapiridin (SP) povezanih azo-vezom. Samo mali dio oralno primjenjenog sulfasalazina bude apsorbiran. Većina putuje do kolona gdje podliježe bakterijskoj azo-redukciji dajući dva glavna metabolita 5-ASA i SP, pri čemu SP ima važniju ulogu u terapiji RA zbog svojih antibakterijskih i imunomodulirajućih učinaka, a 5-ASA je aktivni agens kod IBD. (Stojančević i sur., 2013; Mikov i sur., 2006)

Nadalje, česte mete reakcija bakterijske redukcije su nitro skupine u nitrazepamu, klonazepamu i mizonidazolu čime nastaju metaboliti primarnih amina. Dokazano je da crijevna mikroflora ima važnu ulogu u reduktivnom metabolizmu nitrobenzodiazepina, nitrazepama, čija teratogenost može biti oslobođena zbog nitro-redukcije. (Takeno i Sakai, 1991)

Kloramfenikol, potentni inhibitor sinteze proteina, djeluje bakteriostatski na većinu patogena, ali je baktericid za *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitides*. Sadrži nitrobenzensku skupinu i amid diklorooctene kiseline. Nakon inkubacije sa crijevnim bakterijama, mogu se uočiti različite reakcije kao što su konverzija nitro skupine u primarni aromatski amin i hidroliza amidne veze. (Stojančević i sur., 2013)

Metronidazol, antimikrobni lijek, je derivat 5-nitroimidazola i skoro u potpunosti se metabolizira u jetri, ali mali dio reduciranih metabolita nastaju djelovanjem anaerobnih bakterija u crijevima. (Stojančević i sur., 2013)

Zonisamid, antikonvulziv u terapiji epilepsije, također osim biotransformacije u jetri podliježe reduktivnom metabolizmu crijevnih bakterija. (Stojančević i sur., 2013)

Primjer reduktivnog metabolizma crijevnim bakterijama je i digoksin, koji podliježe značajnim metaboličkim konverzijama kod mnogih pacijenata i nastaje kardioinaktivni metabolit sa reduciranim laktonskim prstenom. (Stojančević i sur., 2013)

Crijevna mikroflora sudjeluje u redukciji i nekih spojeva sumpora u metabolite sulfita. Studije pokazuju da lijekovi kao što su sulindak, NSAID, i sulfinpirazon, urikozurik, su reducirani crijevnim bakterijama u sulfidne metabolite kod ljudi. (Stojančević i sur., 2013)

4.1.2 Interakcije jogurt-lijek

Jogurt, kao funkcionalna namirnica koja sadrži probiotike, stupa u različite interakcije s lijekovima, od kojih su neke umjerene, a neke tek blage. Interakcijama dolazi do povećanog ili smanjenog djelovanja lijeka zbog prijašnje, istovremene ili naknadne primjene druge supstance (lijeka, hrane, alkohola ili duhanskih proizvoda). Interakcije mogu biti poželjne, štetne ili nedosljedne. Rastom broja dostupnih lijekova na tržištu i povećanjem broja lijekova u terapiji pojedinog pacijenta, raste i mogućnost interakcija. (Carillo, 2012)

Odnos i interakcije između hrane, nutrijenata koje sadrži, i lijekova dobivaju na sve većoj važnosti u zdravstvu i medicini. Određena hrana i specifični nutrijenti u hrani, ako su primjenjeni istovremeno s nekim lijekom, mogu utjecati na njegovu sveukupnu bioraspoloživost, farmakokinetiku, farmakodinamiku i terapijsku učinkovitost. Jedan od razloga tome je i to što lijek primjenjen oralno prolazi kroz probavni sustav isto kao i hrana, te prisutnost hrane može smanjiti apsorpciju lijeka. Često takve interakcije mogu biti izbjegnute primjenom lijeka jedan sat prije ili dva sata nakon jela. (Ismail i Yaheya, 2009)

Mikov i suradnici (2006) pokazali su da primjena probiotika značajno poboljšava bakterijama posredovanu redukciju sulfasalazina u sulfapiridin i 5-aminosalicilnu kiselinu u sadržaju kolona. Zbog toga se probiotici (*L. acidophilus*, *B. lactis* i *L. rhamnosus*) mogu koristiti u modifikaciji enzimske aktivnosti crijevnih bakterija povećavajući aktivnost azoreduktaze, čime se intenzivira metabolizam sulfasalazina. Ova interakcija je od iznimne važnosti kod pacijenata s disbiozom crijeva kao posljedicom terapije antibioticima ili kod ozbiljnije dijareje. (Stojančević i sur., 2013)

Laktobacili koje sadrži jogurt mogu inhibirati aktivnost P-glikoproteina i time povećati apsorpciju nilotiniba, kako predlažu Neudeck i suradnici (2004) koji kažu da: „dulje izlaganje enterocita laktobacilima kao što su *L. casei* značajno smanjuje ekspresiju i funkcioniranje P-gp“. (Yin i sur., 2011; Neuvonen i sur., 1991) Farmakokinetička istaživanja također pokazuju da primjena 400 mg nilotiniba raspršenog u jednoj čajnoj žličici jogurta blago povećava njegovu apsorpciju (oko 31%). Međutim, jogurt ne utječe na metabolizam nilotiniba i ne povećava rizik od neželjenih nuspojava. (Yin i sur., 2011)

Istovremenom primjenom antiaritmika flekainida i mliječnih proizvoda dolazi do smanjene apsorpcije. To je primjer specifičnog slučaja gdje hrana utječe na bioraspoloživost antiaritmika. (Jáuregui-Garrido i Jáuregui-Lobera, 2012)

Mliječni proizvodi, pa tako i jogurt, stupaju u umjerenu interakciju s tetraciklinskim antibioticima (doksiciklin, minociklin, tetraciklin) koji sadrže visoku koncentraciju kalcija. Dolazi do stvaranja kelirajućih interakcija čime se smanjuje apsorpcija i djelotvornost tetraciklina. Zbog toga je najbolje izbjegavati njihovu istovremenu primjenu, ali nije nužno u potpunosti izbaciti mliječne proizvode tijekom terapije tetraciklinima već samo razdvojiti vrijeme konzumacije za par sati. (Del Rosso, 2009; Ismail i Yaheya, 2009)

Gastrointestinalna apsorpcija nekolicine kinolonskih antibiotika, kao što su ciprofloksacin i norfloksacin, može biti smanjena pri istovremenoj primjeni kalcija, magnezija ili aluminija. Primjena jogurta sa ciprofloksacinom unutar manje od 15 minuta razmaka je pokazala da se njegova apsorpcija smanjila za 40% zbog formiranja netopljivog kalcij-lijek kompleksa. (Yin i sur., 2011; Del Rosso, 2009) Ova tvrdnja se ne odnosi na jela koja sadrže ove namirnice.

Jogurt može sadržavati žive bakterije kao što su *Lactobacillus* i *Streptococcus*, te zbog toga stupati u umjerenu interakciju s imunosupresivnim lijekovima. U teoriji, te određene bakterijske vrste u jogurtu mogu uzrokovati infekciju kod pacijenata na terapiji imunosupresivima (ciklosporin, takrolimus, azatioprin i kemoterapeutički agensi ciklofosamid i cisplatin).

4.1.3 Animalna *in vivo* studija – Utjecaj probiotika na koncentraciju glukoze u krvi i sistemsku apsorpciju gliklazida kod štakora oboljelih od dijabetesa

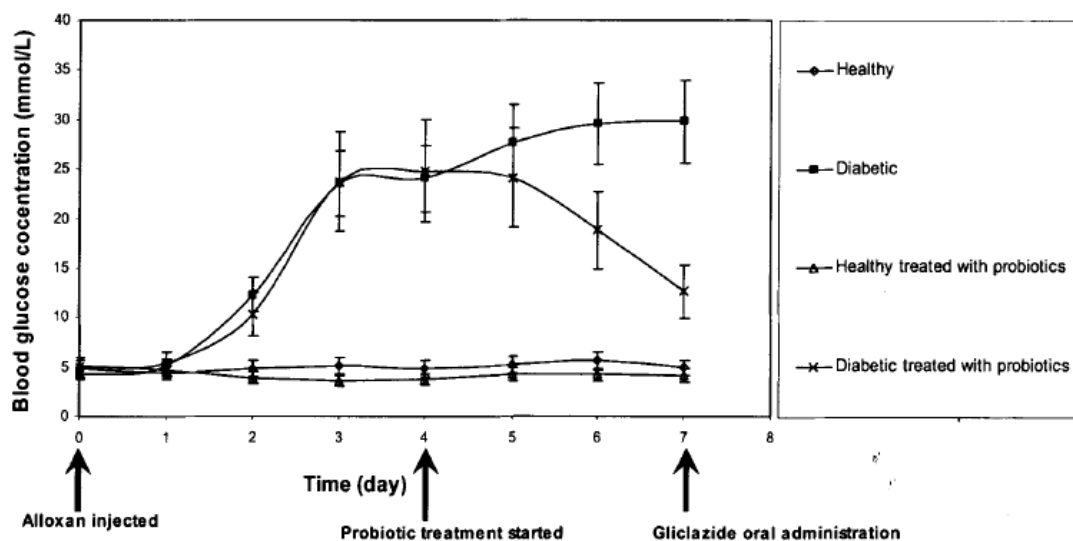
U ovoj animalnoj studiji Al-Salame i suradnika (2008) istraživao je gliklazid, sulfonilurea u terapiji dijabetesa tipa 2, čija se zdravstvena učinkovitost može poboljšati primjenom probiotika. Cilj ove studije bio je istražiti utjecaj probiotika na farmakokinetiku gliklazida i utjecaj probiotika i gliklazida na koncentraciju glukoze u krvi kod zdravih i oboljelih štakora. U studiji su korišteni muški Wistar štakori (stari 2-3 mjeseca, težine 350±50 g) koji su imali pristup standardnoj prehrani i vodi. Temperatura i osvjetljenje su kontrolirani kako bi bili slični prirodnim uvjetima.

40 štakora je nasumično podijeljeno u 4 grupe, te je u 2 od njih uveden dijabetes tako što je u venu repa i.v. injektirana pripremljena otopina aloksana u dozi od 30 mg/kg. Štakori sa koncentracijom glukoze u krvi > 20 mmol/L i koncentracijom serumskog inzulina < 0.04 µg/L

2 do 3 dana nakon injekcije aloksana su smatrani dijabetičarima. Oni su pokazivali znakove polidipsije, poliurije, gubitka na težini i astenije.

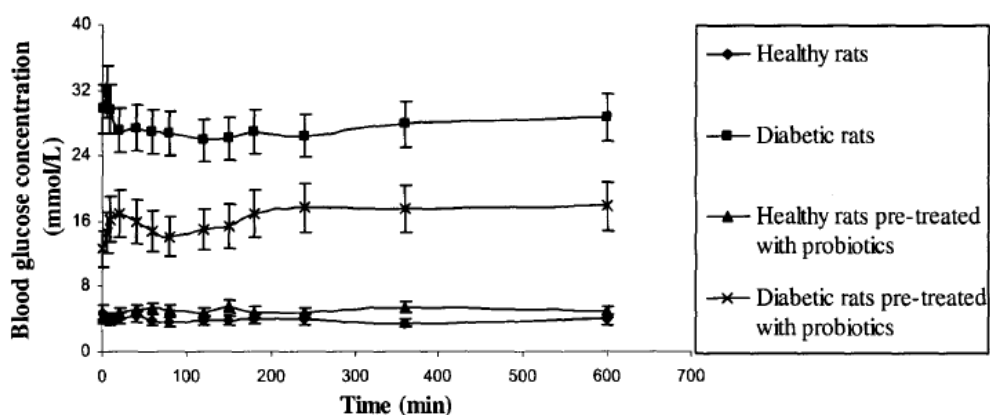
Jedna grupa zdravih i jedna grupa oboljelih štakora bila je kljukana probioticima dva puta dnevno kroz tri dana. Nakon uzimanja uzorka krvi, svi štakori su bili kljukani jednom dozom gliklazida (20 mg/kg), te je uzeta krv iz vene repa 5, 10, 20, 40, 60, 80, 120, 150, 180, 240, 360 i 600 minuta nakon primjenjene doze.

Upotreba probiotika tijekom tri dana kod zdravih štakora nije imala utjecaja na koncentraciju glukoze u krvi, ali je značajno smanjila povećanu koncentraciju glukoze u krvi oboljelih štakora (Slika 8).



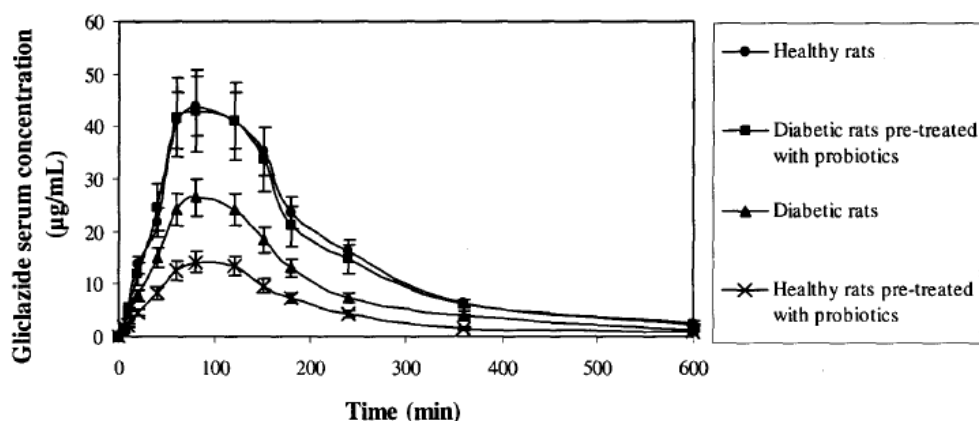
Slika 8. Promjena koncentracije glukoze u krvi prije i tijekom primjene probiotika (75 mg/kg kroz 3 dana) kod zdravih i oboljelih štakora (podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, $n=10$).
(Izvor: Al-Salami i sur., 2008)

Naknadna primjena gliklazida nije utjecala na koncentraciju glukoze kod niti jedne od četiri eksperimentalne grupe (zdravi, zdravi na probioticima, dijabetičari, dijabetičari na probioticima) što upućuje na to da hipoglikemijski utjecaj probiotika se nije javio zbog stimulacije inzulinom otpuštenim od strane preostalih stanica gušterače (Slika 9). Cjelokupno, podaci pokazuju da kronična primjena probiotika kod štakora sa aloksan-potaknutim dijabetesom ima hipoglikemijski učinak ukoliko je primjenjena u ranim stadijima bolesti.



Slika 9. Promjena koncentracije glukoze u krvi nakon oralne primjene gliklazida sa i bez prethodne primjene probiotika kod zdravih i oboljelih štakora (podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, $n=10$).
(Izvor: Al-Salami i sur., 2008)

Učinak primjene probiotika na koncentraciju gliklazida u serumu prikazan je na Slici 10. Primjena probiotika kod zdravih štakora značajno je smanjila bioraspodjelu gliklazida, dok je primjena probiotika kod štakora dijabetičara imala suprotan učinak.



Slika 10. Promjena koncentracije gliklazida u serumu kod zdravih i oboljelih štakora sa i bez prethodne primjene probiotika (podaci su srednja vrijednost \pm standardna devijacija, $n=10$).
(Izvor: Al-Salami i sur., 2008)

Moguće objašnjenje hipoglikemijskog učinka kod štakora dijabetičara koji su primjenjivali probiotike je da probiotici stimuliraju probavne bakterije na proizvodnju inzulinotropnih polipeptida i glukagonu-sličnog peptida 1 (GLP-1) koji potiču unos glukoze od strane mišića, ili potiču jetru na transformaciju više glukoze u formu glikogena.

Povećanje sistemske apsorpcije gliklazida objašnjeno je vjerojatnoćom da probiotici aktiviraju efluksni transporter Mrp2 kod zdravih štakora, ali ne mogu nadvladati poremećaj Mrp2 prisutan kod štakora sa aloksan-induciranim dijabetesom.

Nadalje, primjena probiotika može uzrokovati formiranje debljeg sloja adherentne mukoze, koja je potpora fizičkoj barijeri u obrani enterocita. Ovakav novoformirani sloj bakterija otežava dolazak gliklazida do mukozne membrane enterocita, i time dovodi do smanjene apsorpcije. Primjena probiotika također može suprimirati ekspresiju Mrp3, što za posljedicu ima smanjeno uklanjanje gliklazida iz crijevnih enterocita u krv, i opadanje njegove sveukupne koncentracije.

Još jedan mogući mehanizam kojim probiotici mogu smanjiti bioraspoloživost gliklazida kod zdravih štakora je putem bakterijske degradacije, iako bakterijski metabolizam gliklazida još uvijek nije u potpunosti opisan u literaturi. Pored toga, pokazano je da prethodna primjena probiotika snižava apsorpciju gliklazida kroz crijeva zdravih štakora *ex vivo*.

Zaključak ove studije je da primjena probiotika smanjuje apsorpciju gliklazida kod zdravih štakora, dok istovremeno povećava njegovu apsorpciju kod štakora oboljelih od dijabetesa. Nadalje, probiotici potiču hipoglikemijski učinak kod oboljelih štakora kada ih se primjenjuje u ranom stadiju bolesti. U skladu s tim, autori sugeriraju primjenu probiotika kao korisnih dodataka prehrani u dijabetesu.

4.2 Interakcije lijekova s resveratrolom

Izvjesno je da resveratrol ima antitrombotski učinak. To bi u teoriji značilo da primjena resveratrola sa antitromboticima ili antikoagulantima može povećati rizik od modrica i krvarenja. Neki od tih lijekova su aspirin, klopidogetrel, NSAIDs kao što diklofenak, ibuprofen, naproksen, te dalteparin, enoksaprin, heparin, varfarin i drugi. Oni zajedno stupaju u umjerene interakcije, ali sami ishod interakcije može biti krajnje ozbiljan. (Pace-Asciak i sur., 1996)

Dokazi *in vitro* studija pokazuju da resveratrol može inhibirati enzime citokroma P450 1A1 (CYP1A1), te bi time mogao povećati koncentraciju lijekova metaboliziranih ovim enzimom. Međutim, ova interakcija do sad nije dokazana kod ljudi. Neki od primjera lijekova supstrata CYP1A1 uključuju teofilin, bufuralol i klorzoksazon. (Ciolino i Yeh, 1999)

Isto tako umjerena *in vitro* interakcija sa supstratima CYP1A2 (klozapin, ciklobenzaprin, fluvoksamin, haloperidol, imipramin, meksiletin, olanzapin, pantazocin, propranolol, takrin, zileuton, zolmitriptan i dr.) nije dokazana kod ljudi. (Chang i sur., 2001)

Supstrati enzima CYP1B1 (teofilin, omeprazol, klozapin, progesteron, lanzoprazol, flutamid, oksaliplatin, erlotinib i kofein) i enzima CYP2C19 (amitriptilin, citalopram, diazepam, lanzoprazol, omeprazol, fenitoin, varfarin i mnogi drugi) stupaju u interakciju s resveratrolom što je dokazano *in vitro* studijama, ali ne i *in vivo* kliničkom studijom. (Yu i sur., 2003; Chang i sur., 2000)

In vitro istraživanja navode na to da resveratrol inhibira citokrom P450 2E1 izoenzime. (Piver i sur., 2001) Također, jedna farmakokinetička studija da konzumiranjem resveratrola 10 dana prije uzimanja klorzoksazona utječe na povećanje njegove maksimalne koncentracije, površine ispod krivulje i poluživota. Ova studija će detaljnije biti opisana u narednom poglavlju. U teoriji resveratrol može povećati koncentraciju drugih lijekova metaboliziranih enzimom CYP2E1. (Bedada i Neerati, 2016) Ti lijekovi su acetaminofen, klorzoksazon, etanol, teofilin i anestetici kao enfluran, halotan, izofluran i metoksifluran.

Klinička istraživanja pokazuju da uzimanjem 3000 mg resveratrola dnevno kroz 8 tjedana ne zahtjeva korekciju doze lijekova metaboliziranih CYP3A4 enzimom, iako *in vitro* studije pokazuju inhibiciju CYP3A4 enzima. (Chachay i sur., 2014; Piver i sur., 2001) Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 enzima su: blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, nikardipin, verapamil), antineoplastici (etopozid, paklitaksel, vinblastin, vinkristin, vindesin), antimikotici (ketokonazol, itraconazol), glukokortikoidi, alfentanil, cisaprid, fentanil, lidokain, losartan, feksofenadin, midazolam i drugi.

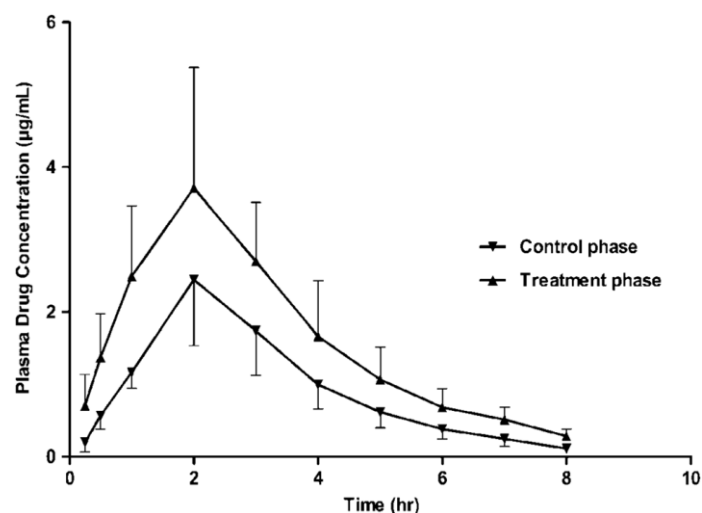
4.2.1 Klinička studija – Utjecaj prethodne primjene resveratrola na aktivnost supstrata CYP2E1 klorzoksazona u zdravih dobrovoljaca

Resveratrol je inhibitor CYP2E1 enzima i potencijalno može inhibirati metabolizam posredovan CYP2E1 enzimom u jetri, čime je odgovoran za povećanu bioraspoloživost CYP2E1 supstrata. Zbog toga je učinak prethodne upotrebe resveratrola na farmakokinetiku CYP2E1 supstrata, klorzoksazona, kod zdravih dobrovoljaca bio cilj istraživanja ove kliničke studije Bedade i Neerati (2016). Klorzoksazon je miorelaksans središnjeg djelovanja koji olakšava mišićne spazme. Skoro u potpunosti se metabolizira putem CYP2E1 enzima u metabolit 6-hidroksiklorzoksazon, koji se zatim glukuronidira i eliminira putem bubrega.

Ispitivanje je bilo otvorenog tipa dvofaznog slijeda. U studiji je sudjelovalo 12 zdravih dobrovoljaca muškog roda, u dobi od 24-30 godina, težine 54-82 kg, visine 165-185.5 cm, i indeksa tjelesne mase BMI 18.15-24.95 kg/m². Volonteri koji su isključeni iz studije su bili pušači, preosjetljivi na klorzoksazon ili resveratrol, redovito konzumirali alkohol, imali popratne bolesti, ili su koristili neki od lijekova ili hrane (npr. grejp) koji utječu ili se metaboliziraju putem CYP2E1 enzima unutar 4 tjedna prije studije.

Studija je podijeljena u kontrolnu i terapijsku fazu. Svaki ispitanik je prošao kroz obje faze, koje su bile međusobno odvojene 7 dana (tzv. „washout“ period). Tijekom kontrolne faze ispitanici su ujutro uzimali jednu dozu od 250 mg klorzoksazona sa 240 ml vode, a da prethodno nisu ništa konzumirali od hrane i pića tijekom 10 sati. Tijekom terapijske faze svaki ispitanik je na tašte primijenio 500 mg resveratrola na dan tijekom 10 dana. Jedanaestog dana ujutro na tašte je uzeta doza od 250 mg klorzoksazona sa 240 ml vode nakon 10 sati bez jela. Lijekovi u ovoj studiji su uzimani u sjedećem položaju, i ispitanici su nakon primjene klorzoksazona još 4 sata ostali sjediti. Nakon primjene doze klorzoksazona (dan 0 i dan 11) ispitanici su dobili klasičan obrok u 4 i 10 sati, te su smjeli piti isključivo vodu. Ispitanicima je vađena krv prije studije i u 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 i 8 sati nakon svake doze klorzoksazona.

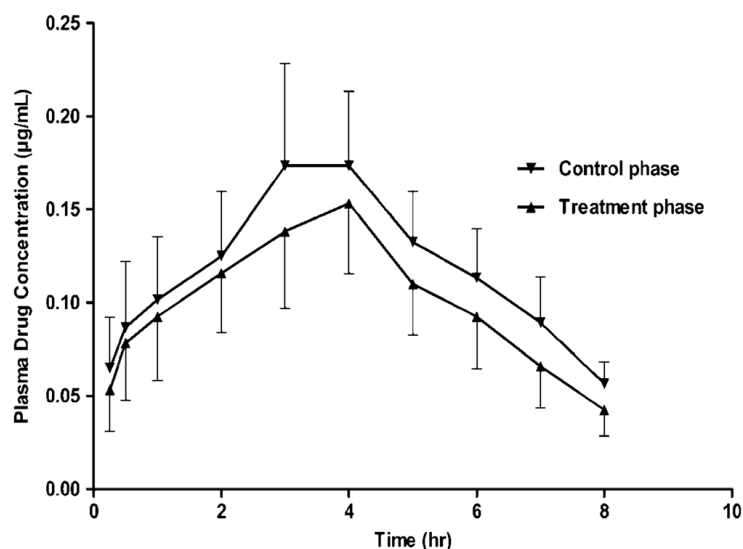
Svi dobrovoljci su završili obje faze studije. Tijekom tog perioda, ozbiljnije nuspojave lijeka nisu zabilježene. Srednja vrijednost farmakokinetičkih parametara i profil koncentracija-vrijeme klorzoksazona u plazmi nakon 10 dana sa prethodnom primjenom resveratrola su prikazani na Slici 11. Koncentracija klorzoksazona je bila povećana nakon primjene resveratrola, u usporedbi s kontrolnom fazom. Također srednja vrijednost C_{max}, srednja vrijednost AUC, i srednja vrijednost T_{1/2} su bile povećane za 54.2%, 72.2% i 34.8% nakon prethodne primjene resveratrola, u usporedbi s kontrolnom fazom.



Slika 11. Promjene koncentracije plazme klorzoksazona u vremenu kod dobrovoljaca nakon primjene 250 mg klorzoksazona tijekom kontrolne faze i nakon terapijske faze 500 mg resveratrola jednom dnevno kroz 10 dana. Podaci su prezentirani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. (Izvor: Bedada i Neerati, 2016)

S druge strane, srednja vrijednost K_{el} , srednja vrijednost Cl/F , i srednja vrijednost Vd/F su bile smanjene za 26.3%, 42.3% i 22.5% nakon prethodne primjene resveratrola, u usporedbi s kontrolnom fazom. Međutim, značajna promjena nije primijećena kod T_{max} klorzoksazona između primjene resveratrola i kontrolne faze. Povećane vrijednosti C_{max} , AUC i $T_{1/2}$, te smanjene vrijednosti K_{el} , Cl/F i Vd/F su se javile zbog značajne inhibicije metabolizma klorzoksazona.

Srednja vrijednost farmakokinetičkih parametara i profil koncentracija-vrijeme 6-hidroksiklorzoksazona u plazmi nakon 10 dana i prethodne primjene resveratrola su prikazani na Slici 12. Koncentracija 6-hidroksiklorzoksazona u plazmi je bila smanjena kod prethodne primjene resveratrola, u usporedbi sa kontrolnom fazom (Slika 12). Također srednja vrijednost C_{max} , srednja vrijednost AUC, i srednja vrijednost $T_{1/2}$ su bile smanjene nakon prethodne primjene resveratrola, u usporedbi s kontrolnom fazom. S druge strane, srednja vrijednost K_{el} je bila povećana nakon prethodne primjene resveratrola, u usporedbi s kontrolnom fazom. Međutim, značajna promjena nije primijećena kod T_{max} 6-hidroksiklorzoksazona između primjene resveratrola i kontrolne faze.



Slika 12. Promjene koncentracije plazme 6-hidroksiklorzoksazona u vremenu kod dobrovoljaca nakon primjene 250 mg klorzoksazona tijekom kontrolne faze i nakon terapijske faze 500 mg resveratrola jednom dnevno kroz 10 dana. Podaci su prezentirani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. (Izvor: Bedada i Neerati, 2016)

Desetodnevna prethodna primjena resveratrola je značajno smanjila omjer 6-hidroksiklorzoksazon/klorzoksazon za C_{max} , AUC i $T_{1/2}$ dok je s druge strane, srednja vrijednost K_{el} omjera 6-hidroksiklorzoksazon/klorzoksazon se značajno povećala, sugerirajući da je došlo do redukcije klorzoksazona u 6-hidroksiklorzoksazon. Stoga je metabolizam klorzoksazona smanjen nakon prethodne primjene resveratrola.

Prethodne *in vitro* studije su pokazale da resveratrol inhibira aktivnost CYP2E1 enzima kod ljudskih i mišjih mikrosoma, a jedna *in vivo* studija na miševima je imala isti rezultat. S obzirom na dobivene rezultate, predloženo je da se resveratrol smatra inhibitorom CYP2E1 posredovanog metabolizma klorzoksazona kod ljudi.

Postoji hipoteza da regeneracija resveratrola nakon dekonjugacije metabolita može biti odgovorna za inhibiciju CYP2E1 aktivnosti klorzoksazona. Nadalje, druga hipoteza kaže da resveratrol-3-sulfat, metabolit resveratrola, može biti odgovoran za inhibiciju CYP2E1 aktivnosti, ali daljnje studije koje bi potvrdile ovu hipotezu zasad nisu provedene. Još jedna od hipoteza je i to da ponavljajuće doziranje resveratrola kroz 10 dana može rezultirati saturacijom njegovog metabolizma, što bi dovelo do većih koncentracija plazme resveratrola čime bi se inhibirao enzim CYP2E1. Međutim, mehanizam djelovanja resveratrola na aktivnost CYP2E1 enzima tek treba istražiti.

Inhibicija CYP2E1 s prehranbenim fitonutrijentima kao što je resveratrol bi u mogućnosti mogla osigurati novi pristup prema smanjenju hepatotoksičnosti etanola. Daljnjim studijama bi trebalo istražiti fitonutrijentima posredovane CYP2E1 interakcije i moguću kliničku primjenu prehranbenih fitonutrijenata kao potencijalnih CYP2E1 modulatora.

4.3 Interakcije organosumporni spojevi-lijek

Interakcije organosumpornih spojeva s lijekovima se prvenstveno odnose na interakcije lijekova s lukom i češnjakom te njihovim ekstraktima koji su dostupni kao dodaci prehrani.

Luk stupa u umjerenu interakciju s antikoagulansima i antitromboticima kao što su aspirin, klopogrel, dalteparin, enoksaparin, heparin, tiklopidin, varfarin i drugi. Agregacija trombocita je inhibirana u *in vitro* uvjetima nakon konzumacije luka. U teoriji, to znači da bi se primjenom antikoagulansa ili antitrombotika zajedno s lukom mogla povećati njihova aktivnost, a time i rizik od krvarenja. (Hubbard i sur., 2006; Brinker, 1998) Češnjak, i sirovi i različiti ekstrakti, imaju antitrombotski učinak i mogu povećati protrombinsko vrijeme. Na taj način on utječe na povećanje učinaka i nuspojava gore navedenih lijekova. (Rose i sur., 1990)

Kod ljudi ili životinja oboljelih od dijabetesa, kao i kod zdravih ljudi, konzumacija luka, češnjaka ili njihovih ekstrakata može dovesti do smanjenja koncentracije glukoze u krvi. (Eldin i sur., 2010; Brinker, 1998) Zajednička primjena antidijabetika i luka ili češnjaka bi mogla povećati učinak lijeka i rizik od hipoglikemije. (Ashraf i sur., 2011) Zbog toga može biti potrebna regulacija doziranja lijeka. Neki od lijekova u liječenju šećerne bolesti su glimepirid, glibenklamid, inzulin, pioglitazon, rosiglitazon, klorpropamid, tolbutamid i drugi.

Istovremeno uzimanje luka i aspirina može pojačati alergijsku reakciju na luk. Zabilježen je slučaj ozbiljne urtikarije i nateknuća kod osobe sa poznatom blagom alergijom na luk nakon njegove zajedničke primjene s aspirinom. (Paul i sur., 2000)

Neki od lijekova metaboliziranih putem CYP2E1 enzima stupaju u umjerenu interakciju s lukom. Animalna studija navodi da prah od luka inhibira citokrom P450 2E1 enzim. (Teyssier i sur., 2001) On bi, u teoriji, mogao povećati razine lijekova metaboliziranih ovim enzimom, ali do sada ova reakcija nije zabilježena kod ljudi. Neki od supstrata CYP2E1 enzima su paracetamol, klorzoksazon, etanol, teofilin, anestetici poput enflurana, halotana, izoflurana i metoksiflurana. Zbog toga se preporučuje oprez pri upotrebi ovih lijekova zajedno s lukom, ili njegovo izbjegavanje kod osoba na terapiji jednim od ovih lijekova. Klinička istraživanja

navode da ulje češnjaka može inhibirati aktivnost CYP2E1 za 39%. Zbog toga je pri njihovoj primjeni zajedno s lijekovima koji se metaboliziraju ovim enzimima potrebno biti na oprezu.

Za luk se smatra da ima diuretičko djelovanje. Zbog tih potencijalnih učinaka, on bi mogao smanjiti izlučivanje i povećati doze litija. Dozu litija bi trebalo smanjiti.

Češnjak i njegovi ekstrakti imaju učinak na snižavanje krvnog tlaka, čime bi zbog kombiniranog uzimanja antihipertenziva (nifedipin, verapamil, diltiazem, felodipin, amlodipin, i dr.) i češnjaka moglo doći do aditivnog hipotenzivnog učinka. Potreban je oprez kod primjene. (Silagy i Neil, 1994)

U jednom kliničkom slučaju, HIV pozitivan pacijent, koji je konzumirao 6 termički obrađenih češnja češnjaka tri puta tjedno, imao je subdozirane razine atazanavira i povećanje broja čestica HIV-a. Iako je razlog tome nejasan, postoje nagađanja da češnjak povećava crijevnu apsorpciju atazanavira ili njegov metabolizam tako što inducira CYP3A4 enzim. (Duncan i Mills, 2013) Pacijentima se savjetuje da ne konzumiraju velike količine češnjaka tijekom terapije atazanavira.

Istraživanje provedeno na životinjskim modelima navodi da vodeni ekstrakt češnjaka stupa u značajnu interakciju s izoniazidom i smanjuje njegovu koncentraciju za otprilike 65%. Češnjak smanjuje i maksimalnu koncentraciju C_{max} i površinu ispod krivulje AUC, ali ne utječe na poluvrijeme života $T_{1/2}$. Ovi podaci ukazuju na to da bi ekstrakt češnjaka mogao inhibirati apsorpciju izoniazida putem crijevne mukoze, ali točan mehanizam potencijalne interakcije još nije poznat. (Dhamija i sur., 2006)

Inhibitori proteaze se metaboliziraju putem CYP3A4 izoenzima. Postoji sumnja da neki proizvodi od češnjaka induciraju CYP3A4 i potencijalno uzrokuju subterapijske doze inhibitora proteaze. Ovo se prvenstveno temelji na farmakokinetičkoj studiji koja pokazuje da konzumiranjem specifičnog proizvoda od češnjaka dvaput dnevno, čime se osigurava ukupno 9.28mg alicina, zajedno s 1200mg sakvinavira kroz 3 dana, značajno smanjuje koncentraciju sakvinavira. Površina ispod krivulje AUC sakvinavira je bila smanjena za 50%, a maksimalna koncentracija C_{max} za 47%. Istraživači sumnjaju da alicin kao sastavni dio češnjaka inducira CYP3A4 u crijevnoj mukozi i odgovoran je za smanjenu koncentraciju sakvinavira. (Piscitelli i sur., 2002) Druga studija pokazuje da zaobilaženje CYP3A4 enzima u crijevnoj mukozi, davanjem supstrata CYP3A4 intravenski zajedno sa specifičnim proizvodom od češnjaka, značajno ne utječe na farmakokinetiku supstrata. (Cox i sur., 2006) Više kliničkih studija je

procijenilo utjecaj različitih formulacija češnjaka na CYP3A4 supstrate i nije pronađen učinak. Većina proizvoda u tim studijama su sadržavale malo ili nimalo alicina. (Markowitz i sur., 2003) Sve dok se istraživanjem ne dobije više informacija, pacijentima se savjetuje da ne koriste proizvode od češnjaka koji sadrže alicin zajedno s inhibitorima proteaze. Neki od inhibitora proteaze su amprenavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir.

U jednoj studiji slučaja kod pacijenta na terapiji takrolimusom nakon transplatacije jetre je došlo do povećanja koncentracije takrolimusa, povišenih jetrenih enzima i ozljede jetre nakon uzimanja specifičnih dodataka s češnjakom tri puta dnevno kroz 7 dana kao što je predloženo od strane proizvođača. Nagađa se da češnjak inhibira jetreni CYP3A4, koji povisuje koncentraciju takrolimusa u krvi i dovodi do ovog učinka. (Shaikh i sur., 2017)

Sirovi češnjak, kao i različiti ekstrakti češnjaka imaju antitrombotski učinak i mogu povisiti protrombinsko vrijeme. (Rose i sur., 1990) Zbog toga vlada zabrinutost da konzumacijom češnjaka i varfarina bi mogla povećati INR (International normalized ratio) i rizik od krvarenja. Postoji izvještaj dva pacijenta koja su iskusila povišenje prethodno stabiliziranog INR-a kod zajedničke primjene češnjaka i varfarina. (Vaes i Chyka, 2000) Međutim, ovaj izvještaj je zatim doveden u pitanje zbog nedovoljno osiguranih kliničkih dokaza. Druga preliminarna klinička istraživanja kažu da kod pacijenata koji su stabilni na varfarinu, a uzimali su 1.525g specifičnog ekstrakta odstajalog češnjaka dvaputa dnevno kroz 12 tjedana, nije došlo do značajno povećanja INR-a ili povećanog rizika od krvarenja. (Macan i sur., 2006) Konzumacija 2 grama češnjaka dvaputa dnevno kroz 2 tjedna također nije imala utjecaja na farmakokinetiku doze varfarina od 25mg kod zdravih muškaraca. (Mohammed Abdul i sur., 2008) Potrebno je više dokaza kako bi se utvrdila sigurnost korištenja češnjaka zajedno s varfarinom. Do tada je pacijentima na varfarinu savjetovano da oprezno konzumiraju češnjak ili da izbjegavaju njegovo korištenje. Postoji mogućnost potrebe za podešavanjem doze varfarina.

Kao i luk, i češnjak stupa u interakciju sa supstratima CYP3A4 enzima i značajno koncentraciju lijekova metaboliziranih ovim enzimom. Jedan od njih je i docetaksel. On primjenjen intravenski, čime se zaobilazi CYP3A4 enzim u crijevnoj mukozi, zajedno sa specifičnim proizvodima od češnjaka kroz 12 dana, nije pokazan značajan utjecaj na farmakokinetiku docetaksela. (Cox i sur., 2006) Druge farmakokinetičke studije su procijenile utjecaj drugih formulacija s češnjakom i nisu nađeni učinci na supstrate CYP3A4. U jednoj od studija proizvodi češnjaka s nezamjetnom količinom alicina nisu imali utjecaj na ritonavir, CYP3A4 supstrat (Gallicano i sur., 2003), a kod drugih gdje udio alicina nije bio značajan isto nije došlo

do interakcije. (Markowitz i sur., 2003) Sve dok je ova potencijalna interakcija nedovoljno istražena, pacijenti na terapiji lijekovima metaboliziranih putem CYP3A4 s oprezom trebaju koristiti češnjak s alicinom. Lijekovi na koje je mogući učinak su blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil, nikardipin), kemoterapeutici (etopozid, paklitaksel, vinblastin, vinkristin, vindesin), antimikotici (ketokonazol, itraconazol), glukokortikoidi, alfentanil, cisaprid, fentanil, lidokain, losartan, feksokenadin, midazolam i drugi.

4.3.1 Klinička studija- Utjecaj češnjaka kao dodatka prehrani na farmakokinetiku sakvinavira

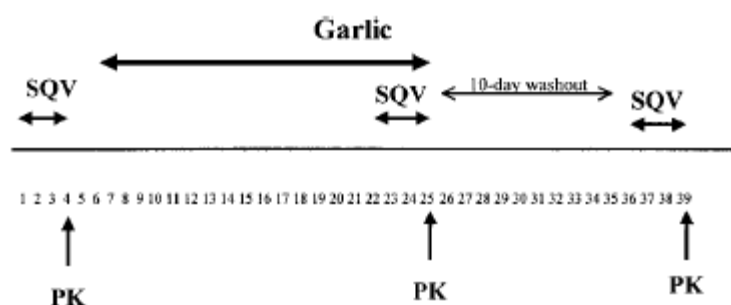
Mnoge HIV-inficirane osobe redovito upotrebljavaju biljne lijekove i dodatke prehrani zajedno s konvencionalnom terapijom. Piscitelli i suradnici (2002) odlučili su se za češnjak koji je jedan od najviše upotrebljavanih dodataka prehrani kod HIV oboljelih pacijenata zbog tvrdnji da snižava kolesterol, jer je hiperkolesterolemija česta nuspojava antiretrovirusnih lijekova. Ova studija procijenjuje učinak češnjaka kao dodatka prehrani na farmakokinetiku sakvinavira, HIV-1 inhibitora proteaze. Sakvinavir se prije sistemske apsorpcije metabolizira u enterocitima tankog crijeva putem CYP3A4 enzima. Iako do sada nema podataka u literaturi koji ukazuju na to da bi češnjak mogao mijenjati farmakokinetiku inhibitora proteaze, postoje *in vitro* procjene o njegovom utjecaju na CYP450 enzime.

Ispitivanje je provedeno kroz 3 perioda kao longitudinalna, opservacijska studija sa dva tretmana. Kriteriji za isključenje iz studije su bili negativni rezultat ELISA i Western blot testova za HIV-1, osobe mlađe od 18 godina, osobe koje su pušile unutar zadnjih godinu dana, osobe koje su koristile bilo koji dodatak prehrani u zadnja 4 tjedna, osobe koje su u prošlosti imale nuspojavu na češnjak ili sakvinavir, trudnice i dojilje, osobe na terapiji metaboliziranoj putem CYP450 enzima ili osobe sa čestom dijarejom i malapsorpcijom u prošlosti.

U studiji je bilo upisano 10 ispitanika, 4 muškarca i 6 žena. Njihova srednja vrijednost (\pm SD) bila je 38 ± 7.8 godina. Sudjelovalo je 9 ispitanika. Jedna ispitanica je isključena jer je njezina referentna vrijednost površine ispod krivulje bila za 58% veća od AUC osobe sa sljedećom najvećom vrijednosti, te je priznala da se nije držala režima doziranja. Njezini podaci su bili isključeni iz statistički obrađenih podataka. Samo još jedan pacijent je prijavio propuštanje doze lijeka prvog dana drugog perioda uzimanja sakvinavira (tri dana prije prikupljanja uzoraka krvi).

Plan studije je prikazan na Slici 13. Tijekom prvog perioda dobrovoljci su primali 1200 mg sakvinavira tri puta dnevno zajedno s obrokom kroz tri dana. Zadnju, desetu dozu primili su

ujutro četvrtog dana. U drugom periodu, dani 5 – 24 studije, dva puta dnevno su primjenjivane kaplete češnjaka iz iste serije proizvodnje zajedno s doručkom i večerom. Tijekom 22- 24 dana uziman je i sakvinavir zajedno s češnjakom. Zadnja doza češnjaka, 41., i sakvinavira, 10., dana je istovremeno ujutro 25. dana studije. Zatim je na deset dana prekinuto njihovo konzumiranje, tzv. „wash-out period“. Nakon toga ponovno je primjenjivan sakvinavir tijekom 3 dana s obrocima na dane 36 – 38. Ispitanici su primili zadnju dozu sakvinavira ujutro 39. dana tijekom trećeg perioda studije.



Slika 13. Grafički prikaz studije za utvrđivanje utjecaja češnjaka na farmakokinetiku sakvinavira. Horizontalne strelice prikazuju intervale doziranja češnjaka (Garlic) i sakvinavira (SQV), kao i wash-out periode. Oznakom PK su označena vremena uzimanja uzoraka krvi zbog farmakokinetičke analize.

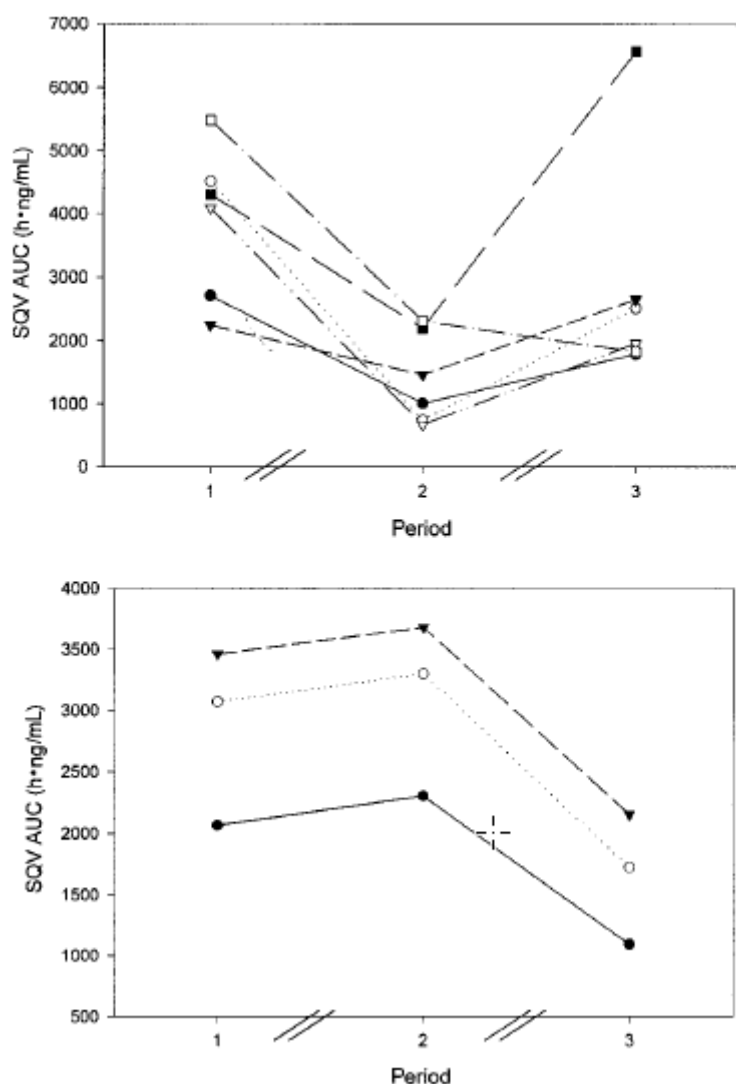
Naznačeni brojevi se odnose na dane studije.

(Izvor: Piscitelli i sur., 2002)

U svakom od perioda, sakupljani su uzorci krvi u 8 ujutro tijekom uzimanja sakvinavira bez (dani 4 i 39) i sa prisutnosti češnjaka (dan 25). Devet uzoraka krvi je prikupljeno neposredno prije primjene lijeka i u 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 8 sati nakon zadnje, desete doze sakvinavira.

U prisutnosti češnjaka, srednja vrijednost AUC sakvinavira se smanjila za 51%, dok se srednja vrijednost C_8 smanjila za 49%. Nakon deset dana pauze, farmakokinetički parametri se nisu vratili na referentne vrijednosti. Srednja vrijednost AUC vratila se na 65%, C_{max} na 61%, a C_8 na 70% referentne vrijednosti. Daljnje ispitivanje individualnih profila koncentracije u vremenu pokazali su dvoznačne odgovore na suplementaciju češnjakom. Slika 14 pokazuje dvije različite naravi farmakokinetike sakvinavira kao odgovor na terapiju češnjakom. Šest ispitanika pokazalo je veliko i dosljedno smanjenje AUC sakvinavira sa češnjakom (Slika 14, gore). Sa jednom iznimkom, ovih šest ispitanika pokazalo je, nakon pauze, AUC koji je bio manji nego njihov referentni AUC. Ostala tri ispitanika su pokazali različite, ali dosljedne učinke terapije s

češnjakom (Slika 14, dolje). Ovi ispitanici nisu imali značajne promjene u AUC sakvinavira s češnjakom, ali su pokazali značajan pad AUC nakon 10 dana wash-out pauze.



Slika 14. Gore: Individualne AUC vrijednosti sakvinavira (SQV) zdravih pacijenata, uz 8-satne intervale doziranja: period 1 – referentne vrijednosti; period 2 – nakon uzimanja češnjaka; period 3 – nakon 10-dnevnog wash-out perioda. Dolje: Individualne AUC vrijednosti sakvinavira kod 3 pacijenta bez promijenjene izloženosti sakvinaviru nakon češnjaka, uz naknadno smanjenje nakon wash-out perioda.

(Izvor: Piscitelli i sur., 2002)

Nitko od dobrovoljaca nije odustao od studije zbog nuspojava. Nuspojave su bile slične u sva tri seta terapije sakvinavirom. Najčešće pojavljivana nuspojava povezana sa sakvinavirom je bila vezana za doziranje i uključivala je abdominalnu nelagodnost (10 slučajeva), dijareju (9 slučajeva) i blagu mučninu (6 slučajeva). Ispitanici su navedene nuspojave smatrali blagima ili

umjerenima i nisu zahtjevali intervenciju. Dva pacijenta su iskusila umor koji se umanjio tijekom studije. Druge nuspojave koje su se rijetko pojavljivale su dispepsija, glavobolja i neugodan okus u ustima.

U ovoj studiji je pokazano da dugotrajno konzumiranje kapleta češnjaka dovodi do značajnog smanjenja plazmatske koncentracije sakvinavira. Referentna srednja vrijednost AUC za sakvinavir u ovoj studiji je bila niža od očekivane kod pacijenata inficiranih HIV-om. To se podudara s prethodnim studijama koje su pokazale da vrijednosti AUC kod zdravih dobrovoljaca su otprilike duplo niže od vrijednosti utvrđenih kod HIV pacijenata. Međutim, uočeno sniženje koncentracije se može smatrati dovoljno značajnim da bude klinički relevantno.

Iako ova studija nije utvrdila precizne mehanizme promjena koncentracija sakvinavira, sličnosti u smanjenju AUC, C_{max} i C_8 sugeriraju da češnjak vjerojatnije utječe na bioraspoloživost sakvinavira, nego na njegov sistemski klirens. S obzirom da se AUC sakvinavira nije vratio na referentne vrijednosti nakon wash-out perioda, čini se vjerojatnijim da ovaj učinak nije prouzrokovan smanjenom sposobnošću apsorpcije kroz GI trakt. Mogući uzrok tog učinka je indukcija CYP450 enzima u crijevnoj mukozi što je rezultiralo sniženim sistemskim koncentracijama. Međutim, budući da je sakvinavir poznati supstrat P-glikoproteina nije moguće u potpunosti isključiti utjecaje indukcije P-gp.

Mehanizam produženog učinka češnjaka na koncentracije sakvinavira nakon wash-out perioda nije poznat, ali bi mogao uključivati formiranje komponente iz češnjaka sa dugim poluživotom i osobinom indukcije enzima. Ova hipoteza nije mogla biti provjerena jer nije mjerena koncentracija komponenti češnjaka u plazmi. Također, dugotrajna upotreba češnjaka može dovesti do proizvodnje i spore akumulacije metabolita sakvinavira koji induciraju metabolizam sakvinavira. Ovo bi moglo objasniti zbog čega su neki pacijenti pokazali odgođeno snižavanje koncentracija sakvinavira.

Nekoliko studija navodi da kratkotrajno izlaganje češnjaku može izmijeniti CYP3A4 izoformu CYP450 enzimskog sustava kojim je metaboliziran sakvinavir. Zbog toga je, u gore spomenutoj studiji, češnjak davan puna tri tjedna da bi se oponašala dugotrajna primjena i da bi se izbjegle kontradiktorna zapažanja koja se mogu javiti kod kratkotrajne primjene.

Ova studija nije mogla identificirati nikakve posebne demografske karakteristike pacijenata koje bi objasnile dobivene rezultate. Iako nalazi studije mogu biti rezultat varijabilnosti između

pacijenata, profili koncentracije u vremenu su izrazito dosljedni unutar dvije grupe, što indicira jasan, ali dvoznačan učinak češnjaka na koncentraciju sakvinavira.

S obzirom na utvrđene učinke češnjaka na koncentraciju sakvinavira, i liječnici i pacijenti na terapiji sakvinavirom, ali i ostalim lijekovima koji su supstrati CYP3A4 enzima, bi trebali biti svjesni mogućih značajnih učinaka kod zajedničke primjene.

5 ZAKLJUČAK

- Rastom broja dostupnih lijekova na tržištu i povećanjem broja lijekova u terapiji pojedinog pacijenta, raste i mogućnost interakcija sa funkcionalnom hranom. Ovo je od posebnog značaja u kontekstu svakodnevnog porasta broja novih vrsta funkcionalnih namirnica i porasta konzumacije na europskom i svjetskom tržištu.
- Djeca i stariji, pacijenti na terapiji lijekovima uske terapijske širine, pacijenti sa genetskim varijacijama u metabolizmu lijekova, pacijenti sa smanjenim radom nekog od organa i pacijenti sa slabim nutritivnim statusom su podložniji pojavi interakcija hrana-lijek.
- Iako mogu imati značajne učinke, ozbiljne interakcije hrana-lijek nisu česte u praksi. Poznavanje mogućih interakcija pruža mogućnost da se jednostavnom promjenom režima doziranja lijeka ili pomnim praćenjem pacijenta spriječi njihov nastanak ili ublaži njihov učinak.
- Broj trenutno dostupnih kliničkih studija vezanih uz interakcije hrana-lijek je i dalje relativno nizak. Često se ne radi o kliničkim, već o in vitro ili animalnim studijama.
- Iako interakcije hrana-lijek još uvijek nisu prepoznate kao jednako važne koliko i lijek-lijek interakcije, posljednjih godina raste svijest o njihovom značaju u ljekarničkoj skrbi o pacijentu. Za očekivati je da će ovo u budućnosti donijeti sistematičniji pristup u procjenjivanju utjecaja nutritivnog statusa, hrane ili specifičnih nutrijenata na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka.
- Studije obrađene u ovom diplomskom radu omogućuju izvlačenje sljedećih važnih zaključaka, koji mogu biti od značaja za izbjegavanje neželjenih efekata kod pacijenata i/ili prilagođavanje terapije:
 - Upotreba probiotika kod štakora oboljelih od dijabetesa smanjuje koncentraciju glukoze u krvi i povećava sistemska apsorpciju gliklazida, dok kod zdravih smanjuje apsorpciju gliklazida.
 - Resveratrol značajno povećava bioraspoloživost supstrata CYP2E1 tako što inhibira metabolizam posredovan CYP2E1 enzimom u jetri.
 - Dugotrajna primjena češnjaka dovodi do značajnog smanjenja plazmatske koncentracije sakvinavira.

6 LITERATURA

1. Abujajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food: a review. *Journal of food science and technology*, 2015, 52(5), 2522-9.
2. Ajoen, 2018., <https://en.wikipedia.org/wiki/Ajoene>, pristupljeno 11.09.2018.
3. Alicin, 2018., <https://en.wikipedia.org/wiki/Allicin>, pristupljeno 11.09.2018.
4. Alzamora SM, Salvatori D, Tapia MS, Lopez-Malo A, Welte-Chanes J, Fito P. Novel functional foods from vegetable matrices impregnated with biologically active compounds. *Journal of Food Engineering*, 2005, 67(1-2), 205-214.
5. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci*, 2011, 24(4), 565-70.
6. Bedada SK, Neerati P. Resveratrol pretreatment affects CYP2E1 activity of chlorzoxazone in healthy human volunteers. *Phytotherapy research*, 2016, 30(3), 463-8.
7. Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 2nd ed. Sandy, OR. *Eclectic Medical Publications*, 1998
8. Boullata JJ, Armenti VT. Handbook of Drug-Nutrient Interactions, second edition. Humana Press, 2010, str. 3-26, 27-43, 209-241
9. Boullata JJ, Hudson LM. Drug–nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2012, 112(4), 506-17.
10. Ciolino HP, Yeh GC. Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol. *Molecular pharmacology*, 1999, 56(4), 760-7.
11. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore–Sullivan TM, Lee P, Franklin M, Klein K, Taylor PJ, Ferguson M, Coombes JS. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12(12), 2092-103.
12. Chang TK, Chen J, Lee WB. Differential Inhibition and Inactivation of Human CYP1 Enzymes by trans-Resveratrol: Evidence for Mechanism-Based Inactivation of CYP1A2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, 299(3), 874-82.
13. Chang TK, Lee WB, Ko HH. Trans-resveratrol modulates the catalytic activity and mRNA expression of the procarcinogen-activating human cytochrome P450 1B1. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2000, 78(11), 874-81.

14. Cox MC, Low J, Lee J, Walshe J, Denduluri N, Berman A, Permenter MG, Petros WP, Price DK, Figg WD, Sparreboom A. Influence of garlic (*Allium sativum*) on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clinical cancer research*, 2006, 12(15), 4636-40.
15. Čemerika, 2017., <https://en.wikipedia.org/wiki/Veratrum>, pristupljeno 06.09.2018.
16. Del Rosso JQ. Oral antibiotic drug interactions of clinical significance to dermatologists. *Dermatologic clinics*, 2009, 27(1), 91-4.
17. Detampel P, Beck M, Krähenbühl S, Huwyler J. Drug interaction potential of resveratrol. *Drug metabolism reviews*, 2012, 44(3), 253-65.
18. Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology*, 2006, 77(2), 100-4.
19. Duncan A, Mills J. An unusual case of HIV virologic failure during treatment with boosted atazanavir. *Aids*, 2013, 27(8), 1361-2.
20. Eldin IM, Ahmed EM, Abd EH. Preliminary study of the clinical hypoglycemic effects of *Allium cepa* (red onion) in type 1 and type 2 diabetic patients. *Environmental health insights*, 2010, 4, EHI-S5540.
21. Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Therapeutic drug monitoring*, 2000, 22(1), 131-6.
22. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 2003, 55(2), 199-202.
23. Gavhane YN, Yadav AV. Loss of orally administered drugs in GI tract. *Saudi pharmaceutical journal*, 2012, 20(4), 331-44.
24. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & nutrition*, 2011, 6(3), 209.
25. Goncharov N, Orekhov AN, Voitenko N, Ukolov A, Jenkins R, Avdonin P. Organosulfur Compounds as Nutraceuticals. *Nutraceuticals*, 2016, 555–568.
26. Hardy G. Nutraceuticals and functional foods: Introduction and meaning. *Nutrition*, 2000, 16(7-8), 688.
27. Heller KJ. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. *The American journal of clinical nutrition*, 2001, 73(2), 374-9.
28. Holzapfel WH, Schillinger U. Introduction to pre-and probiotics. *Food Research International*, 2002, 35(2-3), 109-16.

29. Hubbard GP, Wolfram S, de Vos R, Bovy A, Gibbins JM, Lovegrove JA. Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study. *British Journal of Nutrition*, 2006, 96(3), 482-8.
30. Ismail MY, Yaheya M. Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*, 2009, 2(4).
31. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutricion hospitalaria*, 2012, 27(5).
32. Kotilainen L, Rajalahti R, Ragasa C, Pehu E. Health Enhancing Foods. Opportunities for Strengthening the Sector in Developing Countries. Agriculture and Rural Development. The World Bank. Discussion Paper 30; 2006.
33. Luk (biljni rod), 2018., <https://en.wikipedia.org/wiki/Allium>, pristupljeno 11.09.2018.
34. Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, Niihara Y. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *The Journal of nutrition*, 2006, 136(3), 793S-5S.
35. Markowitz JS, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 74(2), 170-7.
36. Mikov M. The metabolism of drugs by the gut flora. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 1994, 19(3), 201-7.
37. Mikov M, Lee HJ, Fawcett JP. The influence of probiotic treatment on sulfasalazine metabolism in rat gut contents. *Asian J Pharmacokinet Pharmacodynam*, 2006, 6, 337-42.
38. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British journal of pharmacology*, 2008, 154(8), 1691-700.
39. Neudeck BL, Loeb JM, Faith NG. Lactobacillus casei alters hPEPT1-mediated glycylsarcosine uptake in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, 2004, 134(5), 1120-3.
40. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1991, 50(5-1), 498-502.
41. Označavanje i nutricija, 2018., <https://www.fda.gov/food/labelingnutrition/default.htm>, pristupljeno 15.08.2018.

42. Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clinica chimica acta*, 1996, 246(1-2), 163-82.
43. Pathak Y. Handbook of nutraceuticals. Boca Raton, Taylor and Francis Group, 2010
44. Paul E, Gall HM, Müller I, Möller R. Dramatic augmentation of a food allergy by acetylsalicylic acid. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 105(4), 844.
45. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(2), 234-8.
46. Piver B, Berthou F, Dreano Y, Lucas D. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicology letters*, 2001, 125(1-3), 83-91.
47. Probiotici, 2018., <https://en.wikipedia.org/wiki/Probiotic>, pristupljeno 17.09.2018.
48. Resveratrol, 2018., <http://www.inpharma.hr>, pristupljeno 06.09.2018.
49. Resveratrol, 2018., <https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol>, pristupljeno 06.09.2018.
50. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery*, 1990, 26(5), 880-2.
51. Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. Pharmacotherapy. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2005, 25(12), 1789-800.
52. Shaikh SA, Tischer S, Choi EK, Fontana RJ. Good for the lung but bad for the liver? Garlic-induced hepatotoxicity following liver transplantation. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2017, 42(5), 646-8.
53. Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure, 1994, 463-468.
54. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 1999, 37(3), 213-55.
55. Siro I, Kápolna E, Kápolna B, Lugasi A. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance—A review. *Appetite*, 2008, 51(3), 456-67.
56. Sjöqvist F, Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions—it all began with cheese. *Journal of internal medicine*, 2010, 268(6), 512-5.

57. Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, Abrahamsson B, Basit AW. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International journal of pharmaceutics*, 2008, 363(1-2), 1-25.
58. Spence JT. Challenges related to the composition of functional foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2006, 19, 4-6.
59. Stein AJ, Rodríguez-Cerezo E, urednici. Functional Food in the European Union, Seville, European Communities, 2008, str. 11-27
60. Stojančević M, Bojić G, Salami HA, Mikov M. The influence of intestinal tract and probiotics on the fate of orally administered drugs. *Curr Issues Mol Biol*, 2013, 16(2), 55-68.
61. Takeno S, Sakai T. Involvement of the intestinal microflora in nitrazepam-induced teratogenicity in rats and its relationship to nitroreduction. *Teratology*, 1991, 44(2), 209-14.
62. Teyssier C, Amiot MJ, Mondy N, Auger J, Kahane R, Siess MH. Effect of onion consumption by rats on hepatic drug-metabolizing enzymes. *Food and chemical toxicology*, 2001, 39(10), 981-7.
63. Thomas JA. Drug – Nutrient Interactions. *Nutrition reviews*, 1995, 53(10), 271-82.
64. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Annals of Pharmacotherapy*, 2000, 34(12), 1478-82.
65. Wildman RE. Handbook of nutraceuticals and functional foods. CRC press, 2007, str. 1-21, 101-130, 335-352
66. Wilson ID, Nicholson JK. The role of gut microbiota in drug response. *Current pharmaceutical design*, 2009, 15(13), 1519-23.
67. Yin OQ, Rudoltz M, Galetic I, Filian J, Krishna A, Zhou W, Custodio J, Golor G, Schran H. Effects of yogurt and applesauce on the oral bioavailability of nilotinib in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2011, 51(11), 1580-6.
68. Yu C, Shin YG, Kosmeder JW, Pezzuto JM, Van Breemen RB. Liquid chromatography/tandem mass spectrometric determination of inhibition of human cytochrome P450 isozymes by resveratrol and resveratrol-3-sulfate. *Rapid communications in mass spectrometry*, 2003, 17(4), 307-13.

7 SAŽETAK/ SUMMARY

Funkcionalne sastavnice hrane mogu potencijalno imati značajan utjecaj na brzinu i stupanj apsorpcije lijeka, distribuciju, metabolizam i eliminaciju, kao i na njegovu farmakodinamiku. Ove interakcije se iz kliničke perspektive smatraju značajnim ukoliko mijenjaju terapijski odgovor ili utječu na nutritivni status. Pacijenti koji boluju od kroničnih bolesti i imaju više lijekova u terapiji (posebice uske terapijske širine), djeca, stariji, kao i pacijenti sa genetskim varijacijama u metabolizmu lijekova, smanjenim radom nekog od organa, ili slabim nutritivnim statusom su posebno podložni javljanju mogućih interakcija. Međutim, za razliku od interakcija lijek-lijek, premalo pažnje je posvećeno interakcijama hrana-lijek. Zbog toga je potreban konzistentniji pristup u utvrđivanju tih interakcija, kako bi se procijenio utjecaj nutritivnog statusa, hrane ili specifičnih nutrijenata na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka, kao i utjecaj lijeka na cjelokupni status specifičnog nutrijenta. Ovaj diplomski rad pruža pregled različitih tipova funkcionalne hrane, najznačajnijih bioaktivnih sastavnica funkcionalne hrane i njihovih učinaka, kao i do sada poznatih mehanizama djelovanja, odnosno stupanja u interakcije s lijekovima koji su svakodnevna, kronična terapija mnogih pacijenata. Posebno žarište stavljeno je na tri sastavnice funkcionalne hrane s kojima većina populacije često dolazi u kontakt – probiotici koji se konzumiraju kroz jogurt i druge mliječne proizvode, kao i dodatke prehrani, resveratrol iz grožđa i crvenog vina, te organosumporni spojevi prisutni u luku i češnjaku. Rad daje pregled i analizu do sada provedenih studija o interakcijama ovih sastavnica sa konvencionalnim lijekovima, i daje upute za prilagođavanje terapije, promjene režima prehrane, ili neophodno praćenje potencijalno opasnih interakcija.

SUMMARY

Functional food components can significantly influence the rate and degree of drug absorption, its distribution, metabolism and elimination, as well as its pharmacodynamic effects. From a clinical perspective, these interactions are considered relevant if they alter the therapy response or influence the nutritive status. The following categories of patients are especially susceptible to possible adverse interactions: patients suffering from chronic diseases who take multiple drugs as part of their therapy (in particular narrow-spectrum therapy), children, seniors, patients with genetic variations affecting drug metabolism, patients with organ dysfunctions and patients with poor nutritive status. However, in spite of the possible seriousness of the food-drug interactions, not enough focus has been put on them yet. A more comprehensive approach to determining and researching these interactions is needed in order to assess the influence of nutritive status, food and specific nutrients on the drugs' pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as the effects of drugs on the overall status of a specific nutrient. This thesis presents an overview of different types of functional food, important bioactive components of functional food and their effects, as well as known interaction mechanisms with conventional drugs used to treat chronic conditions of patients world wide. The scope of the thesis is, in particular, focused on the following three functional food components frequently consumed by the general population: probiotics (ingested through yogurt, fermented dairy products and food supplements), resveratrol (naturally occurring in grapes and red wine) and organosulfur compounds (found in onion and garlic). A review and analysis of existing studies related to these three functional food components and their interactions with conventional drugs is performed, and a set of recommendations for therapy, diet adjustment and interaction monitoring is given.

8 TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA
KARTICA/
BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za kemiju prehrane
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

INTERAKCIJE LIJEKOVA SA SASTAVNICAMA FUNKCIONALNE HRANE: PROBIOTICI, RESVERATROL I ORGANOSUMPORNI SPOJEVI

Katarina Ščekić

SAŽETAK

Funkcionalne sastavnice hrane mogu potencijalno imati značajan utjecaj na brzinu i stupanj apsorpcije lijeka, distribuciju, metabolizam i eliminaciju, kao i na njegovu farmakodinamiku. Ove interakcije se iz kliničke perspektive smatraju značajnim ukoliko mijenjaju terapijski odgovor ili utječu na nutritivni status. Pacijenti koji boluju od kroničnih bolesti i imaju više lijekova u terapiji (posebice uske terapijske širine), djeca, stariji, kao i pacijenti sa genetskim varijacijama u metabolizmu lijekova, smanjenim radom nekog od organa, ili slabim nutritivnim statusom su posebno podložni javljanju mogućih interakcija. Međutim, za razliku od interakcija lijek-lijek, premalo pažnje je posvećeno interakcijama hrana-lijek. Zbog toga je potreban konzistentniji pristup u utvrđivanju tih interakcija, kako bi se procijenio utjecaj nutritivnog statusa, hrane ili specifičnih nutrijenata na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka, kao i utjecaj lijeka na cjelokupni status specifičnog nutrijenta. Ovaj diplomski rad pruža pregled različitih tipova funkcionalne hrane, najznačajnijih bioaktivnih sastavnica funkcionalne hrane i njihovih učinaka, kao i do sada poznatih mehanizama djelovanja, odnosno stupanja u interakcije s lijekovima koji su svakodnevna, kronična terapija mnogih pacijenata. Posebno žarište stavljeno je na tri sastavnice funkcionalne hrane s kojima većina populacije često dolazi u kontakt – probiotici koji se konzumiraju kroz jogurt i druge mliječne proizvode, kao i dodatke prehrani, resveratrol iz grožđa i crvenog vina, te organosumporni spojevi prisutni u luk i češnjaku. Rad daje pregled i analizu do sada provedenih studija o interakcijama ovih sastavnica sa konvencionalnim lijekovima, i daje upute za prilagođavanje terapije, promjene režima prehrane, ili neophodno praćenje potencijalno opasnih interakcija.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 61 stranicu, 14 grafičkih prikaza, 9 tablica i 68 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nutraceutici, funkcionalna hrana, lijek, interakcija, interakcija hrana-lijek, probiotici, jogurt, resveratrol, organosumporni spojevi, luk, češnjak, probavni susatv, mikroflora

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Doc. Dr. sc. Lovorka Vujić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Doc. Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Food Chemistry
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

INTERACTIONS OF DRUGS AND FUNCTIONAL FOOD COMPONENTS: PROBIOTICS, RESVERATROL AND ORGANOSULFUR COMPOUNDS

Katarina Ščekić

SUMMARY

Functional food components can significantly influence the rate and degree of drug absorption, its distribution, metabolism and elimination, as well as its pharmacodynamic effects. From a clinical perspective, these interactions are considered relevant if they alter the therapy response or influence the nutritive status. The following categories of patients are especially susceptible to possible adverse interactions: patients suffering from chronic diseases who take multiple drugs as part of their therapy (in particular narrow-spectrum therapy), children, seniors, patients with genetic variations affecting drug metabolism, patients with organ dysfunctions and patients with poor nutritive status. However, in spite of the possible seriousness of the food-drug interactions, not enough focus has been put on them yet. A more comprehensive approach to determining and researching these interactions is needed in order to assess the influence of nutritive status, food and specific nutrients on the drugs' pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as the effects of drugs on the overall status of a specific nutrient. This thesis presents an overview of different types of functional food, important bioactive components of functional food and their effects, as well as known interaction mechanisms with conventional drugs used to treat chronic conditions of patients world wide. The scope of the thesis is, in particular, focused on the following three functional food components frequently consumed by the general population: probiotics (ingested through yogurt, fermented dairy products and food supplements), resveratrol (naturally occurring in grapes and red wine) and organosulfur compounds (found in onion and garlic). A review and analysis of existing studies related to these three functional food components and their interactions with conventional drugs is performed, and a set of recommendations for therapy, diet adjustment and interaction monitoring is given.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 61 pages, 14 figures, 9 tables and 68 references. Original is in Croatian language.

Keywords: nutraceutic, functional food, drug, interaction, nutraceuticals, drug-nutrient interaction, probiotics, yogurt, resveratrol, organosulfur, onion, garlic, allicin, gut, microflora

Mentor: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lovorka Vujić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.